TRISOMIE 14
Fallbericht und Syndrombeschreibung

Volker Juds

Diss. München
1984

AUS DER KINDERPOLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor:Prof.Dr.med.H.SPIESS)
Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik
(Leiter:Prof.Dr.med.J.D.MURKEN)

TRISOMIE 14

Fallbericht und Syndrombeschreibung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Volker J u d s
aus
Miesbach/Oberbayern

München 1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.J.MURKEN
Mitberichterstatter: Prof.Dr.H.SPIESS
Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 27.März 1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Ab uno disce omnes

Vorwort: Über den Sinn dieser Arbeit

Die menschliche Gesellschaft ist seit ihrem Bestehen mit dem Problem konfrontiert, Menschen mit körperlichen und psychischen Schäden in ihrer Mitte zu haben. Jeder ist aufgerufen mitzuhelfen, mitzutragen. Spezielle Aufgabe des Arztes ist es, alles medizinisch Mögliche und menschlich Vertretbare zu unternehmen, Schäden zu verhüten, zu beseitigen, zu mindern. Dies kann nur auf der Grundlage eines immer zu vergrößernden Wissensstandes geschehen. Die Kenntnis der genetischen Störungen, die zu Fehlentwicklungen führen, erlaubt die Beratung gefährdeter Eltern. Typische Dysmorphie- und Fehlbildungskonstellationen betroffener Kinder können beim Arzt den Verdacht auf entsprechende Chromosomenanomalien wecken, die durch cytogenetische Untersuchungen von Eltern und Kindern verifiziert werden und so durch die Analyse des Entstehungsmechanismus und des Stammbaums als Grundlage der Beratung bei weiterem Kinderwunsch dienen. In manchen Fällen kann den Eltern auch eine unbegründete Sorge genommen werden. Eine Arbeit aus dem genetischen Fachbereich dient also weniger der Therapie und Hilfe betroffener Kinder - hier müssen viele verschiedene Stellen zusammenarbeiten - , sondern mehr der Prophylaxe. Das Wissen um das Entstehen und die Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei Kindern älterer Mütter und Väter oder eines Elternteils mit balancierter Translokation ist hilfreich für Aufklärung und Beratung, auch wenn wir uns der Grenzen bewußt sein müssen, da unerwartete Neumutationen nicht auszuschließen sind. Bezüglich eines wesentlichen Arbeitsbereiches der Genetik, nämlich der pränatalen Diagnostik, kann ich an dieser Stelle nicht verhehlen, daß ich als überzeugter Christ die "Verhütung" geschädigter Kinder mittels induziertem Abort bei meiner Auffassung vom Beginn des menschlichen Lebens ablehnen muß, auch wenn ich mir der ungeheuren Problematik bewußt bin.

Diese Arbeit möchte in einem kleinen Bereich der umfangreichen genetischen Forschung Ordnung schaffen, den derzeitigen Erkenntnisstand über das Chromosom Nr. 14 bezüglich seiner Morphologie und Funktion (z.B. Genloci) darstellen und aufzeigen, inwieweit bei einer vollen oder partiellen Trisomie 14 ein einheitlicher Fehlbildungskomplex, eine typische Dysmorphiezeichenkonstellation, also ein Syndrom wie bei anderen wohldefinierten Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21 = Mongolismus = DOWN-Syndrom) auftritt.

Darüberhinaus ist der Verfasser natürlich froh, sich in ein Gebiet vertiefen zu dürfen, in dem er als angehender Arzt für Allgemeinmedizin über gewisse Grundkenntnisse verfügen sollte.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
	Vorwort	1
1.	EINLEITUNG	5
2.	LITERATUR ZUR PROBLEMATIK Grundlagen unter besonderer Berücksichtigung des Chromosoms 14	6
2.1.	Klinische Grundlagen:Definitionen	
2.1.1.	Phänotyp	
2.1.2.	Fehlbildung	
2.1.3.	Dysmorphiezeichen	
2.1.4.	Syndrom	7
2.1.5.	MCA/MR-Syndrome	
2.1.6.	Terminologie klinischer Befunde	
2.1.6.1.	Dysmorphiezeichen	
2.1.6.2.	Fehlbildungen	10
2.1.7.	Entwicklungsdaten	11
2.1.7.1.	Körperliche Entwicklung	
2.1.7.2.	Statomotorische Entwicklung	13
2.1.7.3.	Geistig-seelische Entwicklung	14
2.2.	Klinisch-genetische Grundlagen	
2.2.1.	Umweltbedingte Ursachen von Fehlbildungen	
2.2.2.	Genetische Ursachen von Fehlbildungen	15
2.2.3.	Häufigkeitsverteilung der Ursachen	
2.2.4.	Gemeinsame Merkmale autosomaler Chromosomenaberrat.	16
2.3.	Cytogenetische Grundlagen	
2.3.1.	Definition der Chromosomen	
2.3.2.	Geschichte der Chromosomenforschung	
2.3.3.	Identifizierung der Chromosomen	17
2.3.4.	Grundstruktur der Chromosomen	
2.3.5.	Strukturvarianten	
2.3.6.	Funktion der Chromosomen	
2.3.7.	Genloci	18
2.4.	Chromosomenaberrationen und Entstehungsmechanismen	
2.4.1.	Freie Trisomie/Monosomie	
2.4.2.	Translokationstrisomie/monosomie	19
2.4.3.	Mosaiktrisomie	21
2.4.4.	Terminologie cytogenetischer Befunde	
2.5.	Das Chromosom Nr.14	23
2.5.1.	Größe	
2.5.2.	Konstitution	24
2.5.3.	Normvarianten	
2.5.4.	Genloci	25
2.5.4.1.	rRNS	
2.5.4.2.	NP	
2.5.4.3.	TRP-RS	26
2.5.4.4.	CK-BB	
2.5.5.	Beteiligung an Translokationen	
3.	PROBLEMSTELLUNG	28
3.1.	Cytogenetische Grundlagen und Wiederholungsrisiken	
3.2.	Syndrombeschreibung	
3.3.	Syndromspezifische Segmente	

4.	MATERIAL und METHODIK	29
4.1.	Material zur Kasuistik	
4.2.	Literatur	
4.3.	Methodik der Fall-Zusammenstellung	
4.4.	Methodik der Auswertung	30
4.4.1.	Auswertung der cytogenetischen Informationen	
4.4.2.	Auswertung der klinischen Informationen	31
4.4.3.	Aufstellung von Arbeitshypothesen	32
5.	ERGEBNISTEIL	33
5.1.	Kasuistik	
5.1.1.	Familienanamnese	
5.1.2.	Geburtsanamnese	
5.1.3.	Neugeborenenperiode bis zum Exitus nach 12 Tagen	
5.1.4.	Phänotyp-Beschreibung	36
5.1.5.	Laborbefunde	39
5.1.6.	Dermatoglyphen	
5.1.7.	Cytogenetischer Untersuchungsbefund	
5.2.	Fallberichte aus der Literatur	41
5.2.1.	Trisomie 14 bei Spontanaborten	
5.2.1.1.	Studien über Spontanaborte allgemein	
5.2.1.2.	Fallberichte von Trisomie 14 bei Spontanaborten	42
5.2.1.3.	Zusammenfassung	45
	1.)Häufigkeit	
	2.)Morphologie	46
5.2.2.	Trisomie 14 bei Lebendgeborenen	
5.2.2.1.	Einteilung der Fallberichte	
5.2.2.2.	Arbeitshypothesen	49
5.2.2.3.	Bearbeitungsschema	
5.2.3.	Volle Trisomie 14 bei Lebendgeborenen	50
5.2.3.1.	Cytogenetische Tabelle (Tafel 1)	51
5.2.3.2.	Fallberichte	52
5.2.3.3.	Klinische Tabellen (Tafel 2)	58
5.2.3.4.	Zusammenfassung	61
	1.)Cytogenetische Befunde	
	2.)Klinische Befunde	
	3.)Schlußfolgerung	64
5.2.4.	Partielle Trisomie 14 allgemein	65
5.2.5.	Partielle Trisomie 14q proximal	
5.2.5.1.	Cytogenetische Tabelle (Tafel 3)	66
5.2.5.2.	Fallberichte	68
5.2.5.3.	Klinische Tabellen (Tafel 4)	98
5.2.5.4.	Zusammenfassung	102
	1.)Cytogenetische Befunde	
	2.)Klinische Befunde	105
	3.)Schlußfolgerung	112
5.2.6.	Partielle Trisomie 14q distal	113
5.2.6.1.	Cytogenetische Tabelle (Tafel 5)	
5.2.6.2.	Fallberichte	114
5.2.6.3.	Klinische Tabelle (Tafel 6)	122
5.2.6.4.	Zusammenfassung	123
	1.)Cytogenetische Befunde	
	2.)Klinische Befunde	124
	3.)Schlußfolgerung	129

6.	DISKUSSION	131
6.1.	Cytogenetische Befunde	
6.1.1.	Kasuistik	
6.1.2.	Häufigkeit von Trisomie-14-Fällen	
6.1.2.1.	Spontanaborte	
6.1.2.2.	Lebendgeborene	132
6.1.3.	Sicherheit und Genauigkeit cytogenetischer Diagn.	134
6.1.3.1.	Volle Trisomie 14	
6.1.3.2.	Partielle Trisomie 14	
6.1.4.	Ausmaß der chromosomalen Imbalance	135
6.1.4.1.	Bruchpunkte auf Chromosom 14	
6.1.4.2.	Bruchpunkte auf den Empfängerchromosomen	137
6.1.5.	Geschlechtsverhältnis	138
6.1.6.	Ätiologie(Entstehungsmechanismen) und Wh-risiken	
6.1.6.1.	De novo Fälle (volle und partielle Trisomie 14)	
6.1.6.2.	Erbliche Fälle (volle und partielle Trisomie 14)	140
	1.)3:1 Disjunktion	141
	2.)2:2 Disjunktion (adjacent-1 und -2-Segregation)	143
	3.)Risikogruppen	145
6.2.	Klinische Befunde	147
6.2.1.	Merkmalserfassung	
6.2.1.1.	Unsystematische und unvollständige Fallberichte	
6.2.1.2.	Subjektivität der Untersucher	148
6.2.1.3.	Altersabhängigkeit	149
6.2.1.4.	Variabilität von Dysmorphiezeichen	
6.2.1.5.	Aussagekraft von Dysmorphiezeichen	152
6.2.2.	Syndrombeschreibung	153
6.2.2.1.	Vergleich volle Trisomie 14 Mosaik/Nicht-Mosaik	
6.2.2.2.	Vergleich volle/proximale Trisomie 14	155
6.2.2.3.	Vergleich volle/distale Trisomie 14	156
6.2.2.4.	Vergleich proximale/distale Trisomie 14 (ohne Segmentüberschneidung)	158
6.2.2.5.	Vergleich proximale/distale Trisomie 14 (mit ")	159
6.2.2.6.	Zusammenfassung	
6.2.3.	Syndrom- bzw. merkmalsspezifische Segmente	161
6.2.3.1.	Craniofaciale Dysmorphien	163
6.2.3.2.	Stamm-Fehlbildungen	166
6.2.3.3.	Extremitäten-Fehlbildungen/Verkürzungen	167
6.2.3.4.	Sonstige Auffälligkeiten (Immunsystem,Enzyme...)	169
6.2.3.5.	Entwicklung und Prognose	171
6.2.3.6.	Diagnostischer Wert der Syndrombeschreibung	172
6.2.4.	Eigener Fall	173
6.3.	Empfehlungen für zukünftige Falluntersuchungen	
6.3.1.	Cytogenetische Untersuchungen	
6.3.2.	Klinische Untersuchungen	
7.	ZUSAMMENFASSUNG	177
8.	LITERATURVERZEICHNIS	179
8.1.	Fallverzeichnis (Referenzenliste)	
8.2.	Weitere Literatur zum Thema	181
	Akademische Lehrer des Verfassers	186
	Danksagung	187
	Voten der Bibel zum Thema	188
	LEBENSLAUF	189

1. EINLEITUNG

Bei einem nach 12 Lebenstagen an kardiovaskulärem Versagen verstorbenen fehlgebildeten weiblichen Neugeborenen wurde durch cytogenetische Untersuchungen in der genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der LMU München das Vorliegen einer Chromosomenaberration in Form einer freien Trisomie 14 festgestellt.
Aufgabe dieser Arbeit ist die klinische und cytogenetische Untersuchung dieses Falles und die Zusammenstellung der in der Literatur genannten Fälle von kompletter und partieller Trisomie 14 im Ergebnisteil sowie ihre Gegenüberstellung und Wertung in der Diskussion.Ziel ist es,mittels der Synopsis der klinischen und cytogenetischen Informationen zu prüfen,ob möglicherweise ein einheitliches Bild der Trisomie 14 vorliegt,und dann ein etwaiges Syndrom der partiellen und kompletten Trisomie 14 zu definieren.
In dem vorausgehenden Literaturteil werden Grundlagen zur Problematik wie diesbezügliche Definitionen,Ursachen von Fehlbildungen und der Wissensstand in der Chromosomenforschung insbesondere bezüglich des Chromosoms Nr.14 dargestellt.

2. LITERATUR ZUM PROBLEMKREIS DER TRISOMIE 14

Grundlagen unter besonderer Berücksichtigung des Chromosoms 14

Im folgenden sind alle Informationen zusammengestellt,die für das Verständnis des vorliegenden Falles und seine spätere Diskussion notwendig erschienen.Dabei handelt es sich einerseits um die Kenntnis von Definition,Entstehung und Beurteilung von Fehlbildungen und Dysmorphiezeichen als einen die Klinik betreffenden Teil,und zum anderen um den Wissensstand in der Cytogenetik und Chromosomenforschung in Bezug auf das die Problematik betreffende Chromosom Nr.14.

2.1.Klinische Grundlagen:Definitionen

2.1.1.Phänotyp (Merkmalsbild,Erscheinungsbild)

Unter dem Phänotyp verstehen wir die Summe aller an einem Einzelwesen vorhandenen Merkmale,sein äußeres Bild,seine äußere Erscheinungsform,die durch den Genotyp im Zusammenwirken mit Umwelteinflüssen verschiedener Art geprägt wird."Der Phänotyp des Menschen schließt die Gesamtheit seiner körperlichen,seelischen und geistigen Eigenschaften ein.Geprägt wird er durch Erbe und Umwelt.Der Einfluß dieser beiden prägenden Kräfte kann in weiten Grenzen variieren." JD MURKEN (73)

2.1.2.Fehlbildung (Mißbildung,größere Anomalie,Malformation)

Hier handelt es sich um primäre,angeborene und bleibende größere Anomalien mit unvollständiger oder abnormer Organdifferenzierung außerhalb der artgemäßen Variationsbreite (91).Sie führen zu einer Einschränkung der körperlichen Funktion.Man bewertete sie früher als hochcharakteristisch für die verschiedenen Chromosomensyndrome.Heute gelten sie mehr als unspezifische,wiewohl die Lebensprognose beeinflussende Merkmale,welche mit unterschiedlicher Häufigkeit bei allen Chromosomenaberrationen auftreten können (60).

2.1.3.Dysmorphiezeichen (kleinere Anomalien)

Dysmorphiezeichen können von Fehlbildungen und Dysplasien aufgrund des kleineren Ausmaßes der morphologischen Veränderung unterschieden werden.Sie bewirken ein vom "normalen" Aussehen differentes Erscheinungsbild,das insgesamt als "merkwürdig","sonderbar" (im englischen Schrifttum "funny looking kids") bezeichnet wird.Es handelt sich bei ihnen um morphologische Abweichungen, welche eine Variation zum "normalen" Aussehen darstellen und die Körperfunktion nicht beeinträchtigen (60).Sie können deskriptiv und in manchen Fällen metrisch erfaßt werden.Dysmorphiezeichen können einzeln in der Normalbevölkerung vorkommen sowie Bestandteil verschiedener Chromosomensyndrome sein;aber die spezifische Kombination mehrerer Zeichen ist als signifikant für eine spezifische Chromosomenaberration anzusehen.Dysmorphiezeichen können sich im Laufe der Zeit infolge von Wachstumsvorgängen verändern oder auch völlig verschwinden (60).
Der Übergang zwischen Fehlbildung und Dysmorphiezeichen ist fliessend;so kann eine kutane Syndactylie oder ein ausgeprägter Epicanthus eine Störung von Körperfunktionen bedeuten,während eine Uvula bifida keine Beeinträchtigung darstellt.

2.1.4.Syndrom

Als Syndrom wird eine überzufällige,"regelhafte" Kombination verschiedener Krankheitszeichen und/oder Anomalien bezeichnet.Da eine gemeinsame Ursache impliziert ist,bedeutet Syndrom mehr als lediglich "Symptomenkomplex"(91).

2.1.5.MCA/MR-Syndrome (früher:Mißbildungs-Retardierungs-Syndrome)

Syndrome,die durch multiple congenitale Anomalien und mentale Retardierung gekennzeichnet sind,nennt man kurz MCA/MR-Syndrome. Wahrscheinlich ist kein einzelner morphologischer Befund für ein bestimmtes MCA/MR-Syndrom pathognomonisch,zumal bei der Abgrenzung nicht selten Auswahlkriterien mitspielen (z.B.Erstbeschreibung bei Anstaltspatienten).Es gibt wohl keine "obligatorischen Anomalien",sondern es sind individuelle Variabilitäten anzunehmen:nicht alle Manifestationen eines MCA/MR-Syndroms treten immer wieder mit derselben Häufigkeit (Penetranz) auf.
Bei einem gut definierten Syndrom ist jedoch das "phänotypische Spektrum" so charakteristisch,daß eine klinische Diagnose möglich wird (z.B.DOWN-Syndrom) (91).

2.1.6.Terminologie klinischer Befunde

Im folgenden werden einige ausgewählte,in den Fallberichten über die Trisomie 14 häufig vorkommende Termini von Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen kurz vorgestellt.Eine Vereinheitlichung der Nomenklatur für Phänotypbeschreibungen,wie sie zum Beispiel in der Dissertation von GAERTNER 1980 (60) vorgeschlagen wurde,wäre für eine bessere Vergleichbarkeit und Auswertung von Syndrombeschreibungen dringend wünschenswert.
Hier sei nur ein Beispiel genannt:In vielen klinischen Beschreibungen tauchen die Begriffe Retro-,Mikrognathie auf,ohne daß ersichtlich wäre,ob sich diese Beschreibung auf den Ober- oder Unterkiefer bezieht.Hier wäre die zusätzliche Angabe maxillär oder mandibulär (=Retro-,Mikrogenie) zu fordern.

1.)Dysmorphiezeichen (60/41/66/76/77)

Die folgenden Beschreibungen sind vor allem der oben genannten Arbeit (60) entnommen,in der sich auch weitere Quellennachweise finden:

Mikrozephalie = Schädelumfang kleiner als der altersentsprechende Normbereich (< 3.Perzentile).Eine echte Mikrozephalie wird jedoch nicht nach den absoluten Zahlen der Umfangmessung allein beurteilt,sondern nach der Relation von Schädelumfang zur Körpergröße.

Brachy-/Dolichozephalie = Kurz-/Langschädel

Skaphozephalie = "Kahnschädel";der Schädel ist hyperdolichozephal, also abnorm schmal wegen vorzeitiger Verknöcherung der Pfeilnaht.

Trigonozephalie = "Dreiecksschädel" bei vorzeitiger Verknöcherung der Stirnnaht.

Akro-/Turri-/Oxyzephalie = "Turmschädel" bei Hypoplasie der Schädelbasis und vorzeitiger Verknöcherung der Kranznaht.

Hyper-/Hypotelorismus = erhöhter/verkürzter Augenabstand (Interorbital- bzw. Interpupillardistanz): sowohl der innere Augenwinkel als auch die Bulbi mit der Pupille sind nach temporal/nasal verlagert.

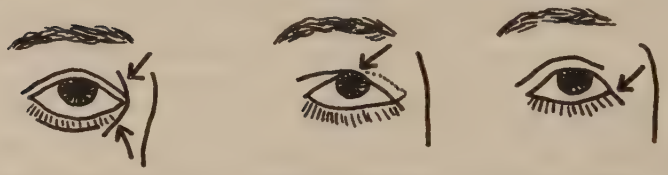
Mongoloide/antimongoloide Lidachsenstellung = der äußere Augenwinkel sitzt höher/tiefer als der innere.(Normal:horizontal bei geöffneten Augen)

Blepharophimose = verengte Lidspalte

Ptosis = Herabhängen des Oberlids bei Lähmung des Musculus levator palpebrae superior.

Ek-/Entropium = Auswärtskehrung des Unterlids/Einstülpung der freien Lidrandfläche zum Bulbus hin.

Epikanthus medialis = halbmondförmige,vertikale,nasal gelegene Randfalte,die den inneren Augenwinkel umzieht und teilweise verdeckt und nicht in die Deckfaltenumschlagskante übergeht. (Zu unterscheiden von der Mongolenfalte und der Indianerfalte).Zu beachten ist, daß etwa 30% der Neugeborenen,aber nur noch 3% der Jugendlichen bei einer Münchner Studie einen Epikanthus aufwiesen.



Epikanthus medialis Mongolenfalte Indianerfalte

Diese Falten werden deshalb hier schematisch dargestellt,da in einigen Fallberichten zur Trisomie 14 ein Epikanthus angegeben wird sowie weil einige Probanden indianischer Abstammung sind.

Ex-/Enophthalmus = Vorstehender/zurückgesunkener Augapfel bei Glaucom,Schädelfehlbildung/Mikrophthalmus.

Integumentaloberlippe = Haut zwischen Nasenboden (oben),Sulci nasolabiales (seitlich) und Schleimhautoberlippenrand (unten).In ihrer Mitte das Philtrum (Sulcus nasooralis).

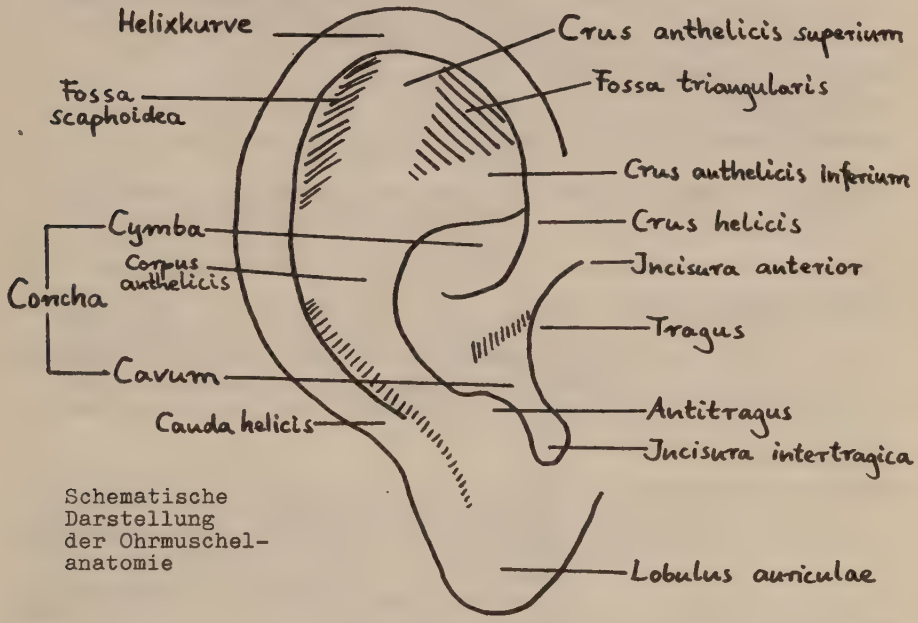
Integumentalunterlippe = Haut zwischen Schleimhaut(Mucosa-)-Unterlippe und dem Sulcus mentolabialis (danach Kinnregion).

"Fischmaul","Karpfenmund" = Im Profil tritt die Schleimhautunterlippe bezüglich der Mucosaoberlippe vor.

Ohrinsertion = Grad der Ohrneigung nach hinten.Schiefe Insertion,wenn der Winkel zwischen der Linie Auge-Ohrenmitte und der Längsachse des Ohres größer als 112 Grad ist.

Ohrlage = Höhe des Ohrenansatzes.Bei Kindern normal,wenn die Linie lateraler Augenwinkel - oberer Ohransatz eine Horizontale bildet.Die häufig beschriebenen tiefsitzenden Ohren können durch hohe Scheitelwölbung,kurzen Ramus mandibulae,schiefe Insertion,Dorsalflexion des Kopfes oder kurzen Hals vorgetäuscht sein.

Ohrtopographie: Hier nur eine kurze Darstellung der anatomischen Hauptmerkmale der Ohrmuschel, da in den neueren Fallberichten Ohrmuscheldysplasien oft genauer differenziert werden.



Schematische Darstellung der Ohrmuschelanatomie

Pterygium colli = dicke seitliche Hautfalte, vom Mastoid zum Akromion ziehend.

Pectus excavatum = Trichterbrust; trichter- oder muldenförmige Einsenkung des Brustbeins.

Kryptorchismus = Hoden nicht im Scrotum, sondern im Leistenkanal (inguinaler K.) oder gar nicht tastbar (abdominaler Kryptorchismus).

Hand- und Fußfehlhaltungen: Hier ist zu beachten, daß viele Neugeborene in den ersten Lebenstagen die Extremitäten noch in der intrauterin eingenommenen Beuge-Adduktionsstellung halten, die dann in den ersten Lebenswochen spontan verschwindet.

Klinodactylie = Schiefstellung des gesamten Fingers oder einzelner Fingerglieder, z.B. des Endglieds (Telephalanx) des 5. Fingers bei Hypoplasie (mit Keilbildung) der Mittelphalanx.

Kamptodactylie = Beugekontraktur einzelner Fingergelenke ohne knöcherne Veränderung.

Syndactylie = Verwachsungen bzw. Nichttrennung von Finger-, Zehenanlagen kutan, partiell kutan (Zygodactylie) und ossär.

Pes equinovarus adductus excavatus = Klumpfuß;vermehrte Supination (pes varus) des Fußes,Spitzfuß (pes equinus) und Hohlfuß (pes excavatus) sowie Adduktion von Vor- und Rückfuß.

Dermatoglyphen = Hautleisten;die Musterkombination von Hautleisten und Furchen an Fingerbeeren,Handflächen und Fußsohlen kann für bestimmte Chromosomenaberrationen charakteristisch sein.

2.)Fehlbildungen (52/67/73/76)

Gehirnanomalien:

Holoprosenzephalie = verminderte Teilung des embryonalen Vorderhirns.

Fehlendes Corpus callosum: Normalerweise die wichtigste Kommissur(Faserstrangquerverbindung) zwischen den nichtolfaktorischen Gebieten der rechten und linken Großhirnrinde.

Mangelhafte Gyration: Normalerweise vergrößert sich gegen Ende des Fetallebens die Oberfläche der Großhirnhemisphären so rasch,daß eine große Zahl von Windungen(Gyri) auftreten,die durch Furchen(Sulci)voneinander getrennt sind.

Herzvitien:

Offenes Foramen ovale = schlitzartige Öffnung zwischen Septum primum und secundum als fetaler Kurzschlußweg zwischen den Vorhöfen.Erfolgt nach der Geburt keine Verschließung, kommt es zur Shuntumkehr.Oft sondendurchgängig,aber funktionell verschlossen.

Ostium-primum-Defekt = ventrikelnahes Vorhofseptumloch infolge unvollständiger Verschmelzung der Endocardkissen im AV-Kanal.

Ostium-secundum-Defekt = große Öffnung zwischen den Vorhöfen durch übermäßige Resorption des Septum primum oder unzulängliche Entwicklung des Septum secundum.

Persistierender AV-Kanal = wegen ausbleibender Verschmelzung der Endocardpolster bestehenbleibender Atrioventrikularkanal mit Vorhofseptumdefekt sowie einem partiellen Kammerseptumdefekt.

Fallot`sche Tetralogie = 1.Pulmonalstenose 2.Ventrikelseptumdefekt 3.Reitende Aorta,die rechtsverlagert ist und über dem Ventrikelseptumdefekt sitzt 4.Hypertrophie des rechten Ventrikels.

Persistierender Truncus arteriosus = am Ursprung(li/re Ventrikel) fehlende Unterteilung in Aorta und Pulmonalarterie,die erst weiter oben vom Truncus abgeht;mit Ventrikelseptumdefekt.

Offener Ductus arteriosus (Botalli) = bei Geburt ausbleibender Verschluß des fetalen Kurzschlusses zwischen Pulmonalarterie und Aorta (mit Shuntumkehr).

Gaumenspalte = man unterscheidet vordere(vor dem Foramen incisivum gelegene) und hintere Spaltfehlbildungen. Die vorderen(laterale Lippenspalte,Oberkieferspalte und Spalte zwischen primärem und sekundärem Gaumen) beruhen auf einer ungenügenden Mesodermeinwanderung und einem echten Gewebsabbau. Davon zu unterscheiden sind die hinteren Spalten (sekundäre Gaumenspalte,Uvula bifida),die infolge ausbleibender Vereinigung der Gaumenplatten entstehen.Ist nur der weiche Gaumen gespalten, spricht man von Velum(Segel)-Spalte,ist zumindest ein Teil des harten Gaumens gespalten,nennt man dies mediane Gaumenspalte (Palatum fissum).

Meckel`sches Divertikel = Rest des embryonalen Ductus omphalomesentericus(Dottergangs). 6-10cm lange Ausstülpung des Ileum etwa 1m vor der Einmündung ins Coecum.

Mikromelie = Proportional ungewöhnlich kurze Extremitätenabschnitte.

Arthrogryposis multiplex congenita = multiple angeborene Gelenkstarre mit Beugekontrakturen.

Pseudoxanthoma elasticum = Degeneration elastischer Gewebe in der Haut mit gelblichen,streifenförmigen flachen Papeln,allgemeiner Hypoelastizität,kolloidaler Altersdegeneration und Augenveränderungen.

2.1.7.Entwicklungsdaten (52/67/73/76/60)

Um Aussagen über die körperliche,geistige und psychomotorische Entwicklung der betroffenen Kinder machen zu können,seien im folgenden einige Normbereiche und Beurteilungskriterien genannt.

1.)Körperliche Entwicklung

Die körperliche Entwicklung vollzieht sich über folgende drei Komponenten: Wachstum = Zunahme von Zellzahl und -größe sowie der Interzellularsubstanz.
Differenzierung = Spezialisierung von Zellen und Körpergewebe in Gestalt und Leistung.
Reifung = Wandlung und Verbesserung der Organleistungen im Lauf der Zeit.

1.1.)Größe,Gewicht,Umfangsmessungen

Normbereiche bei Geburt (± 2 Sigma)
Geburt zum Termin: 40 Schwangerschaftswochen ± 2 SSW

Geburtsgewicht:	männlich:	3,5 ± 1,0 kg
	weiblich:	3,4 ± 1,0 kg
Geburtslänge:	männlich:	52 ± 4 cm
	weiblich:	50 ± 4 cm
Kopfumfang:	männlich:	35 ± 2 cm
	weiblich:	34 ± 2 cm

Entwicklung von Körpergröße,Kopfumfang,Körpergewicht,Schulterbreite

Hier gibt es von verschiedenen Stellen entworfene Somatogramme, die das Längenwachstum und den Kopfumfang in Relation zum Alter und Geschlecht darstellen sowie das Körpergewicht auf die jeweilige Körpergröße beziehen.Auch für die Entwicklung der Schulterbreite wurden Kurven entworfen.

Brustumfangsindex

Für die Beurteilung eines zu schmalen oder zu weiten Thorax wird der Brustumfangsindex verwendet,der während des Wachstums relativ

konstant bleibt:Der Quotient Brustumfang^2/Körpergröße liegt normalerweise zwischen 43,5 - 49,9.

1.2.)Proportionen

Zur Beurteilung eines disproportionierten Körperwuchses ist die Kenntnis der jeweils altersentsprechenden Körperproportionen nötig.So macht der Kopf beim Neugeborenen ca. 1/4,beim Erwachsenen 1/8 der Gesamtgröße aus.Demgegenüber entfällt auf die Beine beim Neugeborenen nur rund 1/3 der Körperlänge,beim Erwachsenen die Hälfte.So liegt die waagerechte Mittellinie des Körpers beim Neugeborenen etwa in Nabelhöhe,beim Erwachsenen in Höhe der Symphyse.Das Bein des Erwachsenen ist 5mal,der Arm 4mal so lang gegenüber den entsprechenden Maßen beim Neugeborenen.Wünschenswert wären Unterlagen über das Verhältnis von Unter-/Oberarm sowie Ober-/Unterschenkel zur Körpergröße während des Wachstums.Derzeit kann nur ein disproportionierter Beinwuchs über Korrelationskurven von Körpergröße zu Sitzhöhe bestimmt werden.

1.3.)Knochenalter

In einigen Fallberichten zur Trisomie 14 wird ein gegenüber dem Lebensalter fortgeschrittenes bzw. verzögertes Knochenalter erwähnt.Die Knochenreifung läßt sich beurteilen,wenn man Zahl, Form und Größe der ossifizierten Knochenkerne bestimmt und die Verschmelzung der Epiphysenfugen beachtet.Zu diesem Zweck fertigt man eine Röntgenaufnahme der linken Hand an und vergleicht sie mit Normalserien in speziellen Röntgenatlanten.Mit 1/4 Jahr sind Capitatum und Hamatum sichtbar.Es folgen die Radiusepiphyse und das Triquetrum,beim Mädchen früher als beim Jungen.Nach dem Lunatum erscheinen die beiden Multangula,das Naviculare, schließlich die distale Ulnaepiphyse.Als letzter Kern verknöchert das Pisiforme,beim Mädchen im Schnitt mit 9 ,beim Jungen mit 11 1/2 Jahren.

Fontanellenschluß

Schluß der vorderen Fontanelle mit 1Jahr $\pm$ 4 Monaten
Schluß der hinteren Fontanelle mit Geburt $\pm$2 Monaten

1.4.)Zahnentwicklung

Die Verkalkung der Milchzahnkeime beginnt bereits in der 12. Schwangerschaftswoche,die der bleibenden Zähne zur Zeit der Geburt.Mit 5-8 Monaten brechen als erste Milchzähne die unteren mittleren Schneidezähne durch.Entsprechend der weiteren Reihenfolge und dem zeitlichen Ablauf läßt sich eine verfrühte,normale oder verzögerte Zahnentwicklung feststellen.Das Milchgebiß ist normalerweise mit 20 Zähnen nach 2 1/4 Jahren vollständig.Mit etwa 6 Jahren bricht als erster bleibender Zahn der erste Molar durch,mit etwa 12 Jahren ist der Zahnwechsel abgeschlossen.Das Erwachsenengebiß umfaßt 32 Jahre, wobei der Durchbruch der hinteren Molaren großen individuellen Schwankungen unterworfen ist.

1.5.)Organwachstum

Die einzelnen Organsysteme nehmen am Gesamtwachstum in unterschiedlicher Weise teil.So entspricht das Wachstumstempo des Herzens der Körpergewichtszunahme,während das relative Lebergewicht dem vorauseilt,entsprechend den erhöhten Stoffwechselanforderungen des Kindes.Das Gehirn eines sechsmonatigen Säuglings hat bereits die Hälfte seines späteren Endgewichts erreicht.Der Thymus ist zu diesem Zeitpunkt so schwer wie im Er-

wachsenenalter,wird aber bis dahin zwischenzeitlich bis über 60% (beim 8-12jährigen) schwerer.

1.6.)Entwicklung der Immunsysteme

Hier muß kurz auf die Entwicklung der humoralen und zellulären Körperabwehr eingegangen werden,da bei einzelnen Patienten mit Trisomie 14 ein verkleinerter Thymus bzw. ein Antikörpermangelsyndrom festgestellt sowie allgemein eine erhöhte Infektanfälligkeit beobachtet wurden.
Während des intrauterinen Lebens werden kleine Mengen IgM und oft nur Spuren von IgG und IgA vom Fetus selbst gebildet.Mit den Antikörpern der IgG-Fraktion wird das Kind diaplazentar von der Mutter versorgt.In der Fetalzeit reifen die immunologisch kompetenten kleinen Lymphozyten unter dem Einfluß des Thymus (T-Lymphozyten) aus (zelluläre Abwehr).Die immunglobulinbildenden Plasmazellen entstehen aus lymphozytenartigen Vorstufen (B-Lymphozyten) in den Keimzentren der Lymphknoten (humorale Abwehr).
Das Neugeborene ist anfangs passiv immunisiert,sein Gammaglobulinanteil an den Eiweißfraktionen beträgt ca.19% und besteht fast ausschließlich aus mütterlichem IgG,welches eine Halbwertszeit von ca. 3 Wochen hat und nach 6 Monaten kaum noch nachgewiesen werden kann.So kann der Gammaglobulinspiegel im ersten Jahr auf etwa 9% abfallen,ehe durch den Antigenkontakt die Eigenproduktion von Antikörpern in Gang kommt.
Ein Gammaglobulinmangel und ein Antikörpermangelsyndrom gehen meistens,aber nicht obligat parallel.Die mangelhafte Synthese der Immunglobuline bei oft ausgeprägtem Plasmazellmangel kann ererbt oder erworben,transitorisch und auch selektiv (IgA) sein.Neben dieser Störung der humoralen Abwehr kann man auch manchmal eine gestörte zelluläre Abwehr finden mit Thymusaplasie oder -hypoplasie und Lymphopenie.

2.)Statomotorische Entwicklung

Die statomotorische Entwicklung ist eng mit der geistig-seelischen verknüpft und individuell äußerst variabel,so daß die folgenden Angaben zum Entwicklungsstand nur den Mittelwert eines weiten Normbereichs nennen und nur als erster Hinweis auf eine psychomotorische Retardierung dienen.
Ungerichtete Massenbewegungen kennzeichnen die Motorik des Neugeborenen.Im 2.Monat ist das Kind imstande,den Kopf in Bauchlage zu heben,im 4.-5.Monat,nach Gegenständen zu greifen.Im 6.Monat stützt sich das Kind in Bauchlage mit gestreckten Armen auf seine Hände.Bis zu diesem Zeitpunkt spätestens müßten auch die schon bei der Geburt normalerweise nur noch schwach auslösbaren tonischen Reflexe verschwunden sein,ein Persistieren legt den Verdacht auf eine pathologische Entwicklung,z.B.eine Zerebralparese nahe.Als Gradmesser für eine normale Reflexreifung dient der Nachweis von ab einem bestimmten Alter an auftretenden Reflexen wie z.B.Landau-,Schaltenbrandreflex.
Im 6.-8.Monat kann der Säugling sich aus der Rückenlage in die Bauchlage drehen,frei sitzen,im 9.-12.Monat krabbeln und mit Unterstützung stehen.Mit 1 bis 1 1/2 Jahren kann das Kleinkind frei laufen,mit 2 Jahren treppensteigen mit Beinnachziehen,mit 2 1/2 Jahren auf Zehenspitzen gehen und schnell laufen,mit 3 Jahren einige Sekunden auf einem Fuß stehen.

3.)Geistig-seelische Entwicklung

Hier werden die Ausreifung von ZNS und Sinnesorganen,das Interesse und die Reaktion des Kindes in Bezug auf seine Umwelt,einschließlich der sozialen Kontakte,sowie die Sprachentwicklung entsprechend der jeweiligen Altersstufe beurteilt.
Abweichungen des jeweiligen geistigen Entwicklungsstandes lassen sich mittels besonderer Intelligenztests (z.B.Bühler-Hetzer, Hamburg-Wechsler usw.) feststellen.Das Ergebnis wird entweder in Prozent der altersentsprechenden Durchschnittsleistung oder als Intelligenz-Quotient (I.Q.=Intelligenzalter/Lebensalter) ausgedrückt.

2.2.Klinisch-genetische Grundlagen:Fehlbildungsursachen

Für die Entstehung von morphologischen oder funktionellen Fehlbildungen kommt eine Fülle von endogenen und/oder exogenen Faktoren in Frage: (73/90/96)

2.2.1.Umweltbedingte Ursachen
2.2.1.1.Mangel an essentiellen Bau-und Wirkstoffen ist der wichtigste Schadensfaktor.

a)So können der werdenden Mutter Energielieferanten wie Fett und Kohlehydrate sowie die zum Zellaufbau nötigen Eiweißbestandteile fehlen (Katastrophen,Krieg,Hunger); auch lebensnotwendige Spurenelemente und Vitamine bei ungewöhnlichen Ernährungsformen sowie die Versorgung mit Jod in endemischen Kropfgebieten können einmal nicht ausreichen.

b)Häufiger noch ist aber bei genügender Ernährungslage der Übertritt von Wirkstoffen vom weiblichen Organismus zur Leibesfrucht behindert,z.B. bei teilweiser Verödung der Plazenta,bei Vernarbung der Uterusschleimhaut nach infizierten Aborten bei Plazenta praevia,auch durch Gewebsveränderungen im Alter und bei chronischer Dysmenorrhoe, falsche Implantation des Eis und Degeneration des Chorions.

c)Auch Sonderbelastungen wie fieberhafte Erkrankungen und hormonelle Störungen können in kritischen Perioden den Energie- und Baustoffwechsel der Leibesfrucht stören.

Sofern unter diesen Ernährungsverhältnissen die Gravidität überhaupt ausgetragen wird,gehen daraus überdurchschnittlich häufig Fehlbildungen hervor.

d)Bei Virusinfektionen reißen die Erreger Fermente und Materialien,besonders Nukleinsäuren zum Aufbau ihrer Substanz an sich,so daß für die Körperzellen eine Enzym- und Nukleoproteidblockade entsteht.

2.2.1.2.Außer Mangelzuständen können auch direkte Zellschäden den Menschenkeim in seiner Entwicklung hemmen.Teratogene Wirkung haben zum Beispiel:

a)Strahlende Energie (Röntgen,Radium,radioaktive Isotope)
b)Überwärmung
c)Unterkühlung
d)Mechanische Einwirkung (Druck,Verletzungen des Amnions)
e)Gifte (z.B.bei Schwangerschaftstoxikose,Bleikrankheit, Pilzvergiftungen,mütterliche Infektionen,organisches Quecksilber,Alkohol)
f)Medikamente (z.B.Contergan,Antikonvulsiva,Cortison)
g)Antikonzeptionelle Maßnahmen (Spülungen mit Seifenlösung,

Desinfektionsmitteln;Oxychinolinschaum,falls das Sperma nicht vollständig abgetötet,sondern nur geschädigt wird.)
h)Infektionen (neben Virus auch Toxoplasmose,Lues,TBC)
i)Endokrine Faktoren (z.B.Diabetes mellitus).

Die Wirkung all dieser Schadensfaktoren ist eher phasen- als artspezifisch:
Blastopathien (1.-2.Woche nach der Befruchtung)
Totale und partielle Doppelbildungen,Störungen der Achsenstruktur,Fehlen ganzer Körperteile und große Spaltbildungen.
Embryopathien (bis 3.Monat)
Organfehlbildungen wie z.B.congenitale Herzfehler,Spina bifida, Gaumenspalte bei Schädigung während ihrer sensitiven Entwicklungsphase.Z.B.Rubeolenvirusembryopathie oder Thalidomidembryopathie.
Fetopathien (2.-3.Trimenon)
Störungen im Auswachsen der strukturell kompletten Organe wie z.B.Hydrozephalus,Mikrophthalmus.Weiter angeborene Krankheiten wie Lues connata und angeborene Toxoplasmose,auch Rhesus-Sensibilisierung und ein kleiner Teil von amniotischen Abschnürungsfolgen.

2.2.2.Genetische Ursachen

Wird das Erbgut im Kern von Samen- oder Eizelle bei der Reifeteilung,bei der aus den diploiden Gonadenzellen die haploiden Gameten entstehen,verändert oder vor der Befruchtung geschädigt, so sprechen wir von genetisch bedingten Schäden.Die daraus resultierenden Fehlbildungen sind oft nicht von den durch die vorher genannten Faktoren entstandenen zu unterscheiden.
Diese Erbgutveränderungen können geschehen
1.)monogen (an einem einzelnen Gen)
Z.B.autosomal-dominant:z.B.Achondroplasie;autosomal-rezessiv: z.B.Mucoviszidose;X-chromosomal-dominant:z.B.Phosphatdiabetes (Vitamin-D-resistente hypophosphatämische Rachitis);X-chromosomal-rezessiv:z.B.Hämophilie.
2.)polygen (multifaktoriell)
Z.B.Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.(Bei diesen Krankheiten tragen auch exogene Faktoren zur Entstehung bei.)
3.)chromosomal (Chromosomenbruchstücke oder ganze Chromosomen betreffend) z.B.Trisomie 21,Cri-du-chat-Syndrom.

Bei 1.) und 2.) war der Genbestand qualitativ,bei 3.)dagegen quantitativ verändert.Während die Auswirkung der Mutation eines einzelnen Gens auf den Phänotyp des Trägers in vielen Fällen bekannt ist (z.B.Ausfall der Bildung des entsprechenden Enzyms beim homozygoten Kranken),ist die Wirkkette bei Chromosomenaberrationen (Fehlen oder Zuviel von Chromosomensegmenten oder ganzen Chromosomen) noch völlig unbekannt.

2.2.3.Häufigkeit der Ursachen für angeborene Fehlbildungen

Etwa 10 % der angeborenen Entwicklungsstörungen und Fehlbildungen können auf ein bestimmtes teratogenes Agens zurückgeführt werden,bei etwa 20 % liegen ihnen einfach mendelnde Erbfaktoren zugrunde,10 % etwa beruhen auf Chromosomenanomalien.Für die restlichen 60 % der angeborenen Fehlbildungen sind die ursächlichen Faktoren im einzelnen nicht bekannt (73).
Bei schweren Schädigungen kommt es gar nicht zur Austragung,sondern die Leibesfrucht stirbt schon vorher ab.
Etwa 20 % (andere Zahlen siehe unten) aller Konzeptionen enden mit einem Spontanabort,und unter diesen beruhen etwa 1/4 auf

chromosomalen Aberrationen,am häufigsten Aneuploidie,in der Reihenfolge Verlust eines Geschlechtschromosoms,dann Trisomie 16,21,14 und 15 (90).Neuere Untersuchungen von Spontan-Aborten von KAJII et al.1980 (72) erbrachten von der Häufigkeit der Befunde her folgende Reihenfolge:45,X;Trisomie 16 (28%),22 (14%),21 (9%),15 (9%),14 (8%),wobei,wie an den Prozentzahlen zu sehen ist,die letzten drei genannten Trisomien fast gleich häufig festgestellt wurden.
Bei verschiedenen Untersuchungen von unausgewählten Spontanaborten fand sich ein noch größerer Anteil von Chromosomenaberrationen,nämlich 40% (42) bzw. 53,5% (72).Bei all diesen Zahlenangaben muß man allerdings berücksichtigen,daß nur etwa ein Viertel aller Spontanaborte überhaupt zu einer klinischen Untersuchung gelangt (42).

2.2.4.Gemeinsame Merkmale autosomaler Chromosomenaberrationen

Bei Patienten mit einer autosomalen Chromosomenaberration liegen in der Regel vier gemeinsame Merkmale vor:
1.)Körperliche Entwicklungsverzögerung
2.)Geistige Retardierung
3.)Dysmorphien der äußeren Körperform,einschließlich des Hautleisten- und Furchensystems
4.)Fehlbildungen (fakultativ) (88)

Bei geborenen Kindern mit partiellen autosomalen Trisomien oder Monosomien ist sowohl der Phänotyp,als auch die körperliche und geistige Entwicklung in unterschiedlicher,jedoch für die einzelnen Chromosomenabschnitte charakteristischer Weise verändert.So sehen sich wie bei den klassischen autosomalen Trisomien Kinder mit der gleichen partiellen Trisomie oder Monosomie untereinander ähnlicher als ihren chromosomal gesunden Geschwistern.Eine geistige Retardierung ist in nahezu allen Fällen anzutreffen.Ihr Grad ist meist mittelschwer oder schwer ausgeprägt.Nur bei partieller Trisomie 22 und beim Trisomie-8-Mosaik sind Patienten beschrieben,deren Intelligenz normal oder nur gering beeinträchtigt war (95). Allgemein gilt,daß höhere geistige Funktionen wie z.B.die Sprachbildung,stärker behindert sind als niedrigere cerebrale Leistungen wie z.B. praktische Geschicklichkeit (60). Gelegentlich kann eine morphologisch faßbare Entwicklungsstörung am Gehirn nachgewiesen werden;bei zahlreichen Patienten ist aber mit den heute verfügbaren Methoden kein neuropathologisches Substrat für die Entwicklungsretardierung zu finden. (91/88)

2.3.Cytogenetische Grundlagen

2.3.1.Definition der Chromosomen
Unter Chromosomen verstehen wir die im Zellkern lokalisierten, autoreduplikativen und bei der Kernteilung darstellbaren konstanten Strukturen,welche die Erbanlagen (Gene) der Eukaryota tragen (89).

2.3.2.Geschichte der Chromosomenforschung
Fädige Strukturen,die bei der Kernteilung sichtbar werden,fielen erstmals 1873 SCHNEIDER an Schnitten von Plattwurmeiern auf. Menschliche Chromosomen wurden erstmals 1874 von ARNOLD und 1881 von FLEMMING beobachtet.Den Begriff "Chromosom" prägte WALDEYER 1888;die Erkenntnis,daß die Chromosomen die Träger der Erbanlagen sind,stammt von SUTTON und BOVERI (Chromosomentheorie der Vererbung,1904).Klinische Bedeutung bekam die Chromosomenforschung erst seit 1956,als TJIO und LEVAN nach Ent-

wicklung guter Präparationsmethoden die korrekte Chromosomenzahl des Menschen mit 46 ermittelten (88).

2.3.3.Identifizierung der einzelnen Chromosomenpaare
Aufgrund morphologischer Gesichtspunkte war zunächst nur eine individuelle Identifizierung von 7 Chromosomenpaaren möglich (Nr.1,2,3,16,17,18 und Y)(Präbandenära).
Durch Entwicklung der Autoradiographie (GERMAN 1962),der Quinacrin-Fluoreszenzfärbung (CASPERSSON 1968)(Einleitung der Bandenära),der Giemsa-Banden (SCHNEDL 1971),der Revers-Banden (DUTRILLAUX 1971) und verschiedene andere gelang es zwischen 1962 und 1971,jedes Chromosomenpaar genau zu klassifizieren;die Fortschritte im Wissensstand wurden in den Nomenklaturkonferenzen von Denver (1960),London (1963),Chicago (1966) und Paris (1971) (Postbandenära) festgehalten.
Von den zuletzt ermittelten 322 Banden eines haploiden menschlichen Chromosomensatzes kam man durch eine verfeinerte Bandentechnik auf nahezu 1000 Banden pro haploides Genom in den maximal verlängerten Chromosomen der späten Prophase (YUNIS 1975), was das Studium der Feinstruktur von Chromosomen und das Aufdecken auch minimaler struktureller Veränderungen ermöglichte (109).Durch eine kombinierte Behandlung von Chromosomen der mittleren Prophase mit Bromodeoxyuridin und Actinomycin D wuchs die Zahl der beobachteten Banden weiter auf 2000 pro haploides Genom (YUNIS 1981),und über 1700 Banden konnten entsprechend der Pariser Konferenz von 1971 klassifiziert werden (110).

2.3.4.Grundstruktur der Chromosomen
Die Chromosomen bestehen hauptsächlich aus Proteinen,DNS und RNS.Träger der Erbsubstanz in den 2 bis 11 x 10^{-4} cm langen Metaphasechromosomen ist eine im gestreckten Zustand von 1,4 cm (beim Chromosom 22) bis 7,4 cm (bei Chromosom 1) lange DNS-Doppelhelix.Es handelt sich dabei um ein Polynukleotid,dessen Basensequenz (4 Basen:Adenin,Cytosin,Guanin,Thymin) den genetischen Code bestimmt.Über die Struktur der DNS im Chromatin und ihr Zusammenspiel mit den verschiedenen Nukleoproteinen (Histone und Non-Histone) wurden immer genauere Modelle entwickelt,deren Ausführung hier zu weit führen würde.Nur soviel soll gesagt sein, daß die Grundlage für die mittels Färbetechniken darstellbare Bandenstruktur letztendlich noch immer nicht geklärt ist (54/80/88/89).

2.3.5.Strukturvarianten
Varianten in der Chromosomenstruktur ohne Krankheitswert finden sich nur an bestimmten Chromosomenabschnitten,die vermutlich genetisch inaktive DNS enthalten,oder deren Gendosis kompensierbar ist.Sie werden am stark fluoreszierenden Anteil des Y-Chromosoms, an den kurzen Armen der akrozentrischen Chromosomen (also auch am Chromosom 14) sowie unterhalb des Zentromers der Chromosomen 1,9 und 16 häufig gefunden.Solche Normvarianten lassen sich als Marker unter Umständen durch Generationen hindurch verfolgen.

2.3.6.Funktion der Chromosomen
Die Chromosomen können im wesentlichen fünf Funktionen erfüllen:
1.)Die Speicherung der genetischen Information im genetischen Code der DNS
2.)Die identische Autoreduplikation und Weitergabe dieser genetischen Information von Zelle zu Zelle,von Generation zu Generation
3.)Die geregelte,eine Differenzierung ermöglichende RNS-Synthese

(=Transkription,heterosynthetische Genaktivität,Übertragung der genetischen Information von der DNS auf die RNS)
4.)Die weitgehende Reparatur geschädigter DNS-Abschnitte mit Hilfe verschiedener Kontroll- und Reparaturenzyme
5.)Die Rekombination im Zusammenhang mit Meiose und Befruchtung.
(89)

2.3.7.Genloci
Unter Genen verstehen wir die kleinsten Funktionseinheiten der Erbsubstanz,die zum Beispiel für den Aufbau spezifischer Proteine aus Aminosäuren zuständig sind,während andere als "Operatoren" solche Vorgänge steuern und eine dritte Gruppe die Aktivitäten der Operator-Gene regelt.Gendosisstudien erweitern unser Wissen über die Lokalisation von Genen mit bestimmten Funktionen innerhalb des Chromosomensatzes und sogar des einzelnen Chromosoms und können vielleicht eines Tages dazu beitragen,die Pathogenese chromosomaler Syndrome zu verstehen.
Wo nun die einzelnen Gene mit ihren bestimmten Funktionen lokalisiert sind,konnte bei einigen Dutzend folgendermaßen ermittelt werden:Während der Hybridisierung menschlicher Zellen mit Tierzellen,die z.B. ein bestimmtes Enzym nicht synthetisieren können, gehen immer wieder verschiedene menschliche Chromosomen verloren. Wenn man nun den Verlust bzw. die Persistenz bestimmter menschlicher Chromosomen mit dem Verschwinden bzw. Erhaltenbleiben gewisser Genfunktionen (z.B.die Synthese eines bestimmten Enzyms, dessen Aktivität man messen kann) vergleicht,so kann das hierfür verantwortliche Gen einem bestimmten menschlichen Chromosom zugeordnet werden.Durch die Kenntnis von Genkopplungen und Untersuchungen von Zellmaterial mit strukturellen Aberrationen und bekannten Bruchpunkten ist es sogar möglich,innerhalb eines Chromosoms den Genlocus auf eine ganz bestimmte Bande festzulegen (58).

2.4.Chromosomenaberrationen und ihre wichtigsten Entstehungsmechanismen
Grundsätzlich unterscheidet man numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen,die balanciert oder unbalanciert sein können. Bei einem unbalancierten Karyotyp liegt eine Überzahl(=Trisomie) oder ein Verlust(=Monosomie) ganzer Chromosomen oder einzelner Chromosomensegmente (=partiell) vor.Diese Chromosomenaberrationen können auch im Mosaik neben Zellen mit normalem Karyotyp auftreten.
In den Fallberichten zur vollen und partiellen Trisomie14,die im Ergebnisteil vorgestellt werden,finden sich alle oben genannten Chromosomenaberrationsformen (bis auf die komplette Monosomie), so daß auf deren wichtigste Entstehungsmechanismen kurz eingegangen werden muß.
Vorab seien kurz die zwei Begriffe Non-Disjunktion und 3:1 Disjunktion erläutert:Von Non-Disjunktion spricht man bei Bivalenten (eigentlich Tetraden,da die homologen Chromosomen aus je zwei Chromatidensträngen bestehen),wenn die zwei normalen homologen Chromosomen zusammenbleiben;liegt eine balancierte Translokation vor,bilden die Translokationsprodukte ein Quadrivalent (Oktade der Chromatiden):beim Auseinanderweichen kann es unter anderem zu einer 3:1 Disjunktion kommen.

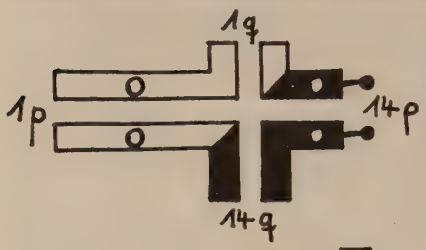
2.4.1.Freie Trisomie/Monosomie ganzer Chromosomen/-segmente
Bei der de novo entstandenen freien Trisomie/Monosomie ganzer Chromosomen liegen bei den Eltern normale Chromosomensätze vor. Sie entsteht als Neumutation durch Verlust (Monosomie) oder fehlendes Auseinanderweichen (Non-Disjunktion) in der Meiose.

Freie Trisomien ganzer Autosomen (z.B. 21,18,13) oder zusätzliche X-Chromosomen (XXX,XXY) treten nach den bisher vorliegenden Erkenntnissen sowohl mit zunehmendem Alter der Mutter als auch des Vaters gehäuft auf.Die Non-Disjunktion führt nach der Befruchtung zu einer aneuploiden Zygote;wir sprechen also von einer numerischen Chromosomenaberration.
Zusätzlich kann auch eine strukturelle Chromosomenaberration vorliegen,wenn nämlich durch Deletion (Bruchstückverlust des betreffenden Chromosoms) oder falsches Crossing Over in der Meiose die Trisomie/Monosomie nur partiell ist.

2.4.2.Translokationstrisomie/monosomie
Diese kann ebenfalls de novo (durch fehlerhaftes Crossing over und/oder Segregation) entstehen,resultiert aber auch häufig aus einer elterlichen balancierten Translokation und ist meistens partiell.Es gibt mehrere verschiedene Translokationstypen:
1.)die reziproke Translokation mit dem gegenseitigen Austausch von Bruchstücken zwischen zwei nicht-homologen Chromosomen;
2.)die Robertson`sche Translokation,bei der zwei akrozentrische Chromosomen im Centromerbereich unter Verlust der kurzen Arme verschmelzen;
3.)die Tandem-Translokation,bei der zwei akrozentrische Chromosomen im Telomerbereich ihrer langen Arme unter Verlust ihrer terminalen Enden verschmelzen;
4.)die Inversion,wobei zwei Brüche an einem Chromosom stattfinden und das Segment zwischen den Bruchpunkten um 180 Grad gedreht wird.Man unterscheidet perizentrische von parazentrischen Inversionen;
5.)die Insertion,wobei ein intercalares Segment in ein anderes Chromosom transferiert wird;
6.)die früher beschriebene sogenannte einfache Translokation,wobei das terminale Segment eines Chromosoms auf das Ende eines anderen Chromosoms übertragen wird,gibt es wahrscheinlich nicht;
7.)das "shift",wobei ein intercalares Segment in eine andere Position desselben Chromosoms transferiert wird.

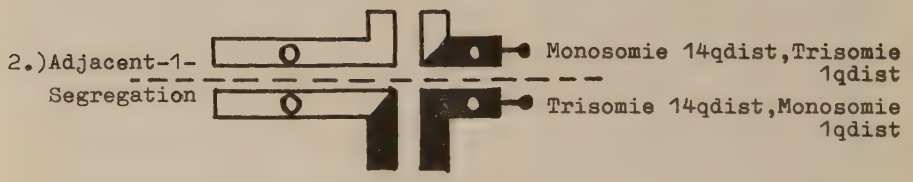
In den später vorgestellten Fallberichten liegen den Translokationstrisomien 14 zum größten Teil reziproke Translokationen zugrunde.
Mögliche Segregationsweisen in der Meiose bei einer elterlichen reziproken Translokation:
Liegt bei einem Elternteil eine balancierte reziproke Translokation vor,so bilden sich bei den meiotischen Teilungen zur Paarung der homologen Segmente statt der üblichen Bivalente Quadrivalente. Dadurch kann es zu Komplikationen beim Auseinanderweichen in der Anaphase kommen mit folgenden Kombinationsmöglichkeiten:
Alternierende Segregation:Die beiden nicht veränderten Homologen wandern in die eine Keimzelle (mit chromosomal normalen Nachkommen nach der Befruchtung),die beiden veränderten Translokationsprodukte in die andere (mit chromosomal balancierten Nachkommen, die wiederum Träger der Translokation sind).Aus der alternierenden Segregation resultiert also in beiden Fällen ein unauffälliger Phänotyp.
Adjacent-Segregation (2:2 Segregation):Bei der adjacent-1-Segregation werden die homologen Centromere getrennt,bei der adjacent-2-Segregation bleiben diese zusammen,woraus dann jeweils chromosomal unbalancierte Nachkommen entstehen können,die meist gleichzeitig Träger einer partiellen Trisomie und einer partiellen Mo-

Schematische Darstellung möglicher Segregationsweisen während der Meiose bei einer elterlichen balancierten reziproken Translokation t(1;14)

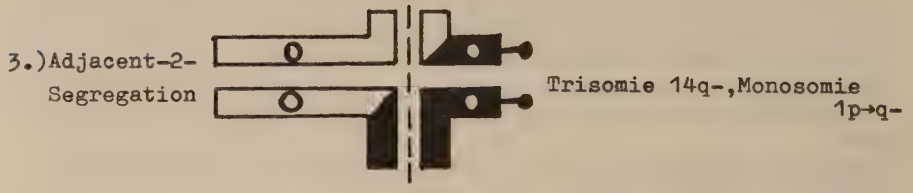


Quadrivalent-Bildung zur Paarung homologer Segmente während der Meiose (Crossing-over und Chiasmabildung)

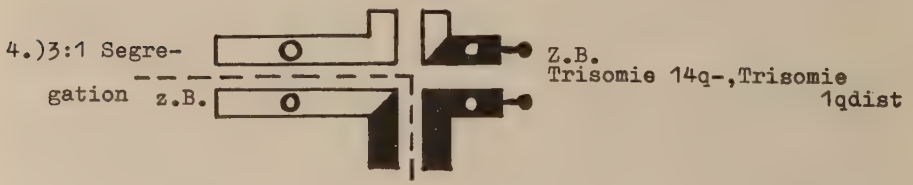
1.) alternierende Segregation — normal — balanciert



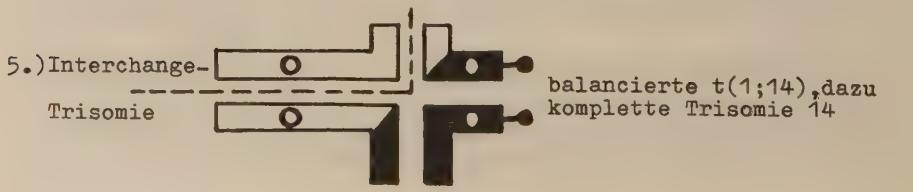
2.) Adjacent-1-Segregation — Monosomie 14qdist, Trisomie 1qdist; Trisomie 14qdist, Monosomie 1qdist



3.) Adjacent-2-Segregation — Trisomie 14q-, Monosomie 1p→q-



4.) 3:1 Segregation z.B. — Z.B. Trisomie 14q-, Trisomie 1qdist



5.) Interchange-Trisomie — balancierte t(1;14), dazu komplette Trisomie 14

nosomie sind,bei einem mit 46 Chromosomen numerisch normalen Chromosomensatz.
3:1-Segregation:Hier nimmt z.B. das eine Translokationsprodukt alle beiden normalen Homologen mit in die gleiche Keimzelle,so daß eventuelle Nachkommen dann 47 Chromosomen hätten und für das Translokationsprodukt trisom wären.Es sei bereits hier angemerkt,daß im Fall der partiellen Trisomie 14 die proximale Trisomie meist aus einer 3:1-Segregation (tertiäre Trisomie) entstand,während der distalen Trisomie 14 meist eine 2:2-Segregation zugrundelag.
Interchange-Trisomie:Hier liegen nach 3:1-Disjunktion die beiden Translokationsprodukte zwar balanciert vor,zusätzlich jedoch noch ein an der Quadrivalentbildung beteiligtes normales Chromosom vor,welches somit eine komplette Trisomie darstellt.

Da Inversionen bei der Trisomie 14 eine nur untergeordnete Rolle spielen (zwei Fälle),sei zur Erläuterung und Veranschaulichung der Segregationsweise (Inversionsschleife) auf die einschlägige Literatur (z.B.88) und die entsprechenden Fallberichte verwiesen.

2.4.3.Mosaiktrisomie
Hier findet eine Non-Disjunktion nicht bereits schon während der meiotischen Reifeteilungen statt,sondern erst während einer der ersten mitotischen Teilungen nach der Zygotenbildung,so daß dann zwei verschiedene Zellinien (normale und aneuploide) vorliegen. Je später in der Entwicklung eine solche Mosaikbildung auftritt, umso geringer ist der Anteil der aberranten Zell-Linie und umso geringer auch die Auswirkung des pathologischen Phänotyps (88). Mosaike gehen nicht nur von normalen,sondern auch von unbalancierten Zygoten aus.In diesen Fällen kommt es dann zu einem postzygotischen Verlust eines überzähligen Translokationsproduktes.
Bei der Mosaiktrisomie werden die gefundenen Trisomiezellen in Prozent der untersuchten Blut- oder Hautzellen angegeben.

2.4.4.Terminologie cytogenetischer Befunde
Im folgenden werden die Symbole kurz erläutert,die in dieser Arbeit im Rahmen der verschiedenen Fallberichte Verwendung finden: Der kurze Arm eines Chromosoms wird mit "p",der lange Arm mit "q" bezeichnet.Ein Plus- oder Minuszeichen vor der Nummer eines Chromosoms bedeutet das zusätzliche Vorhandensein oder Fehlen des betreffenden Chromosoms (z.B.47,XX,+14 = freie Trisomie 14).Ein Plus- oder Minuszeichen nach der Bezeichnung eines Chromosomenarms bedeutet die Verlängerung oder Verkürzung des betreffenden Chromosomenarms (z.B.14q-). "46/47" bedeutet,daß ein "Mosaik" vorliegt mit Trisomiezellen neben normalen Zellinien.
Um die einzelnen Chromosomenpaare durch ihr Bandenmuster zu charakterisieren und um bei komplexen Chromosomenumbauten Bruchpunkte genau zu bestimmen,werden die Chromosomenarme in Regionen eingeteilt und vom Centromer zu den Chromosomenenden hin fortlaufend numeriert. Begrenzt sind die Regionen durch "Landmarken",das sind charakteristische Banden,das Centromer ("cen") oder die Chromosomenenden ("ter"). Die Banden werden als Chromosomenabschnitte definiert,die deutlich von den angrenzenden Abschnitten durch dunklere oder hellere Anfärbung unterscheidbar sind.Sie werden innerhalb der einzelnen Regionen ebenfalls von der Mitte zu den Enden hin fortlaufend numeriert.Sind entsprechend den verfeinerten Färbemethoden innerhalb dieser Banden noch weitere Unterscheidungen möglich,so werden diese Unterbanden innerhalb ihrer Bande von proximal nach distal durchnumeriert.

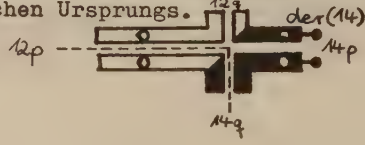
(Beispiel: 14q23.2 = Chromosom 14,langer Arm, Region 2,dunkle Bande 3, leicht aufgehellte Unterbande 2)

Nach der Pariser Nomenklatur liegt der Bruchpunkt jeweils in der Mitte der genannten Bande.
Manche Autoren legen den Bruchpunkt jedoch auf den Bandenübergang fest;bei ihnen reicht das jeweilige Segment bis zum Beginn der genannten Bande ("up to"), wobei gemäß dem Supplement zur Paris-Nomenklatur (1975) der Nummer der Bande der Zusatz "00" anzufügen wäre.

Die strukturellen Veränderungen werden mit folgenden "Kürzeln" angegeben:

"i" = Isochromosom(nach Homologenpaarung und Centromerfehlverteilung je ein Chromosom mit nur zwei kurzen bzw. langen Armen).
"inv" = Inversion (Drehung und Wiedereinbau eines Bruchstücks innerhalb eines Chromosoms an einem Chromosomenarm(parazentrisch) bzw. mit dem Centromer(perizentrisch)).
"ins" = Insertion (Einbau eines Bruchstücks in ein anderes nichthomologes Chromosom).
"dup" = Duplikation (Verdoppelung eines Chromosomenabschnitts(partielle Trisomie),dessen Fehlen beim zweiten Homologen zur partiellen Monosomie führt).
"r" = Ringbildung
"del" = Deletion (einfacher Bruchstückverlust)
"t" = Translokation (Erläuterung siehe unter 2.4.2.)
"der" = Derivat (ein von einem Elternteil ererbtes strukturell verändertes Chromosom;es folgt in der Beschreibung die Nummernangabe des Chromosoms,von dem das Centromer in diesem Derivat stammt).
"pat" = paternell (Derivat bzw. Strukturanomalie väterlichen Ursprungs)
"mat" = maternell (von der Mutter ererbt)
"de novo" = von neuem (die Chromosomenaberration ist neu aufgetreten,der Karyotyp der Eltern ist unauffällig).

Die Chromosomenformel enthält jeweils die Chromosomenzahl (z.B.46), die Gonosomenkonstitution (XX=weiblich,XY=männlich) und den Typ des Strukturumbaus (s.o.).Bei Robertsonschen Translokationen werden die beteiligten Chromosomenarme angegeben.Bei reziproken Translokationen bedeuten die Ziffern in der 1.Klammer die Identifikationsnummer der beteiligten Chromosomen,die Ziffern in der 2.Klammer die Bruchpunkte am langen (q) bzw. kurzen (p) Arm,wobei die Regionen,Banden und Bandenabschnitte in zwei- bis vierstelligen Zahlen gemäß der Pariser Nomenklatur angegeben sind.
Beispiel: 47,XY,+der(14),t(12;14)(q24;q21)mat = zu einem normalen männlichen Chromosomensatz mit 46 Chromosomen liegt nach 3:1Segregation noch zusätzlich ein Translokationsderivat vor,welches durch eine reziproke Translokation zwischen Chromosom 12 und 14 entstanden ist und dessen Centromer vom Chromosom 14 stammt.Dieses Translokationsprodukt ist mütterlichen Ursprungs.
Der Patient ist trisom für 14pter →cen→14q21 sowie für das Telomer von 12q.



Ein Wort noch zu den verschiedenen angewandten Bandenfärbungen:

G-Banden = Giemsafärbung (AT-reiches Material ist dunkel angefärbt=G-Banden-positiv=fluoreszenzhell=heterochromatische Verdickungen (Chromomere) - repetitive DNA - fakultativ - inaktiv) (hell=G-Bandennegativ=fluoreszenzschwach=euchromatisch - konstitutiv - aktiv)

Q-Banden = Fluoreszenzfarbstoff Quinacrin-Mustard oder Quinacrin-Dihydrochlorid(Atebrin)(Stärker oder schwächer fluoreszierende Abschnitte entsprechen weitgehend den G-Banden;färbt z.B. AT-reiches Material an=starkfluoreszierend)

R-Banden = Reverse staining method,spiegelbildlich zu den G-Banden(dunkle G-Banden entsprechen hellen R-Banden;färbt z.B.GC-reiches Material an=stark fluoreszierend)

T-Banden = Telomerfärbung,Modifikation der R-Bandenfärbung zur differenzierteren Darstellung der terminalen Enden bestimmter Chromosomen.

C-Banden = Centromerfärbung,Dunkelfärbung einer spezifischen Chromatinfraktion im Centromer der Chromosomen sowie des centromernahen Heterochromatins am langen Arm der Chromosomen 1,9,16 und des distalen Langarmabschnittes des Y-Chromosoms.

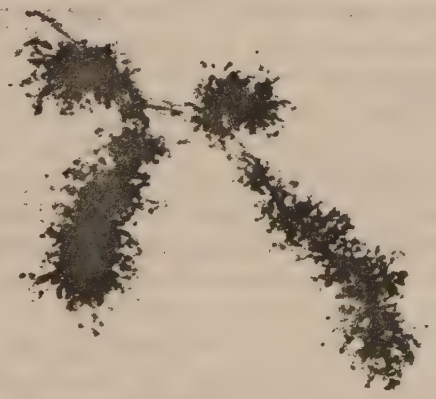
Ag-Färbung=Silberfärbung (lagert sich vor allem in den aktiven nucleolaren Organisationsregionen=NORs ab und dient damit zur Darstellung der Satellitenstiele akrozentrischer Chromosomen)

2.5.Das Chromosom Nr.14

Das Chromosom Nr.14 gehört zu den akrozentrischen Chromosomen der früher sogenannten Gruppe D,welche die Chromosomen 13 bis 15 umfaßt.

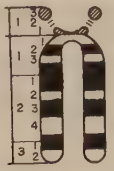
2.5.1.Größe (80)

Seine Metaphaselänge beträgt etwa $3{,}8 \times 10^{-4}$cm und enthält eine in gestrecktem Zustand etwa 3,1cm lange DNA-Duplex, die sich in einer tertiären Faser von 229×10^{-3}cm Länge und etwa $21{,}6 \times 10^{-16}$gm/10^{-3}cm Gewicht organisiert hat. Die Verpackungsrate von DNA/Faser ist höher als z.B. beim Chromosom Nr.1, nämlich 140:1 statt 100:1.

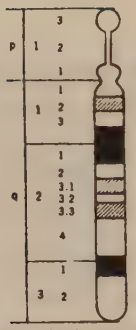


Elektronenmikroskopische Aufnahme (x 22.560) eines Chromosoms der Gruppe Nr.13-15.Die beiden Chromatiden werden durch Fasern zusammengehalten,die durch die Centromere verlaufen (DU PRAW 1970,in (80)).

2.5.2.Konstitution



Chromosom 14
(nach der Standard-
nomenklatur Paris 71)



Immer feinere Bandenunterteilung dank verbesserter Färbetechniken:
Links: Chromosom 14 mit 4 Regionen,12 Banden und 3 Unterbanden.
Rechts: Mittlere Prophase nach Behandlung mit Bromodeoxyuridin und Actinomycin D mit bereits 35 klassifizierten Banden (YUNIS 1981)(110).

In der Giemsa-Bandenfärbung von Metaphasepräparationen weist das Chromosom 14 an seinem langen Arm vier dunkel gefärbte Banden auf, nämlich 14q12,14q21,14q23 und 14q31,von denen die proximal zweite Bande die größte ist und damit die "Landmarke" zwischen der Region 1 und 2 darstellt. Von den fünf sich hell darstellenden Banden ist die vorletzte, nämlich 14q24,die ausgeprägteste;ihr folgt die letzte sich dunkel darstellende Bande 14q31,mit der die letzte und kürzeste Region 3 beginnt.

Auf die Vielzahl der inzwischen ermittelten Unterbanden soll hier nicht eingegangen werden,da sie bei den in dieser Arbeit vorgestellten Fallberichten noch keine Rolle spielen.

Am kurzen Arm des Chromosoms 14 sind drei "Banden" zu unterscheiden:der eigentliche kurze Arm,das basale Segment 14p11,der Satellitenstiel 14p12 und als 14p13 der durch diese sekundäre Konstriktion abgetrennte "Satellit" (aus SAT= sine acido thymonucleinico). Das Chromosom 14 kann dann in Metaphasepräparationen an Satelliten-Assoziationen beteiligt sein,die darin bestehen,daß einige oder alle satellitentragenden Chromosomen sich zusammengruppieren,als ob sie sich an den Händen halten würden (54).PATIL zeigte 1971,daß die Assoziation akrozentrischer Chromosomen in Metaphasezellen nicht zufallsbedingt ist,sondern daß deutlich häufiger Nr.14 und 21 als Nr.13,15 und 22 daran beteiligt sind (85).

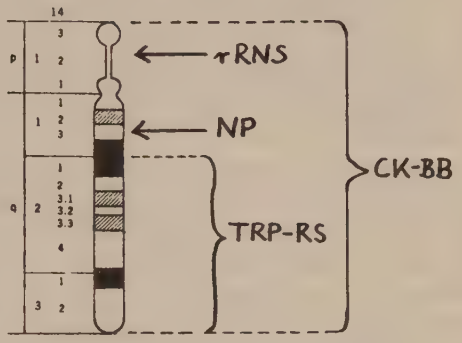
2.5.3.Normvarianten

Der kurze Arm des Chromosoms 14 kann wie bei allen akrozentrischen Chromosomen einen ausgeprägten Polymorphismus zeigen.Eine Normvariante,die jedoch auch im Zusammenhang mit verschiedenen gene-

tischen Störungen gefunden wird,stellen die sogenannten Doppel- oder sogar Tripel-Satelliten dar,bei denen offenbar überschüssiges Material in Form von intercalaren Satelliten angelegt ist (39/101).Doppelsatelliten sind selten,ebenso häufig sind Duplikationen dup(p11) oder dup(p12) ohne "Doppelsatelliten".

2.5.4.Genloci

Bisher konnten auf Chromosom 14 folgende Genloci ermittelt werden:Der Gen-Locus für das Enzym Creatin-Kinase BB liegt auf Chromosom 14,ohne daß bisher die genaue Bande festgestellt wurde.Die ribosomale Ribonucleinsäure-Synthetase(rRNS) findet sich auf der Bande 14p12 (und auf den kurzen Armen der anderen akrozentrischen Chromosomen).Der Genlocus für die Tryptophanyl-tRNS-Synthetase muß auf dem distalen Segment ab der Bande 14q21 liegen.Für den Genlocus der Nucleosid-Phosphorylase wurde mit 14q13 sogar die genaue Bande festgestellt.Dieses Enzym dient heute bereits als Marker-Enzym zum Nachweis von Chromosom 14.



"Gen-Karte" des Chromosoms 14

2.5.4.1.(rRNS)
Ribosomale Ribonucleinsäure-Synthetase wurde von EVANS et al.1974 auf den Satellitenstielen der kurzen Arme aller akrozentrischen Chromosomen,also auch auf 14p12,lokalisiert.Interessant ist,daß 1981 bei Untersuchungen zweier nicht verwandter Familien mit einem 14p+ -Marker-Chromosom jeweils eine erhöhte Anzahl von 18S+28S rRNS-Genen gefunden wurden ohne vergleichbaren Anstieg der Transskriptionsaktivität,die durch die Silberanfärbung darstellbar ist.Da in diesen Regionen des kurzen Arms von Chromosom 14 gleichzeitig eine Anreicherung von 5-Methyl-Cytosin gefunden wurde,vermuten die Autoren TANTRAVAHI et al.,daß die meisten dieser rRNS-Gene durch Methylierung inaktiviert wurden(101).

2.5.4.2.(NP)
Das Enzym Erythrozyten-Nucleosid-Phosphorylase(purine-nucleoside: orthophosphate ribosyltransferase,E.C.2.4.2.1.) katalysiert die phophorolytische Spaltung von Inosin zu Hypoxanthin.
Im folgenden sei kurz der Weg aufgeführt,der zu einer immer genaueren Kenntnis über den Genlocus dieses Enzyms auf dem Chromosom 14 (nämlich 14q13) führte:Aus der Hybridisation von Zellen mit einer balancierten Translokation t(X;14)(q13;q32) mit tierischen Zellen ermittelten RICCIUTI et al.1973,daß das Strukturgen auf Chromosom 14 liegen müsse.
FRANCKE et al. engten 1975 den möglichen Bereich auf 14pter→q21 ein durch Hybridisierung von Zellen mit einer Translokation t(X;14)(p22;q21).

GEORGE et al. beschränkten 1976 durch den Enzymaktivitätenvergleich von vier partiellen Trisomien 14 den Genlocus auf 14q11→14q21 ein.Bei Patienten,die auch für diesen Bereich trisom waren, betrug die NP-Aktivität 172%,149% und 173% gegenüber der normalen Kontrollgruppe.
AITKEN und FERGUSON-SMITH schlossen 1977 auch noch den Bereich 14q12 -14pter als Genlocus für die NP aus,so daß hierfür nur noch die Bande 14q13 in Frage kam,was 1978 von FRECKER et al. bestätigt wurde.Auch hier war die NP-Aktivität bei einem Patienten, der trisom für diesen Bereich war,um 50% höher als bei normalen Kontrollgruppen und zwei Fällen einer anderen Trisomie.Somit ist der Anstieg der NP-Aktivität anders als zum Beispiel die Erhöhung der alkalischen Leukozytenphosphatase wahrscheinlich kein allgemeines Phänomen der Trisomien,sondern spezifisch für die Trisomie 14.
Erneut bestätigt wurde der Genlocus auf 14q13 durch Untersuchungen der NP-Aktivität bei einem 8 Jahre alten Jungen mit einer Translokationstrisomie 14pter→cen→14q13,die DALLAPICCOLA et al. 1979 durchführten.Die Werte bei Vater und Schwester,beide Träger der Translokation in balanciertem Zustand,befanden sich in der Norm.Weitere Enzymuntersuchungen bei dem Probanden,so die Aktivitäten der Hexokinase(E.C.2.7.1.1.) und der Glucose-6-Phosphatase-Dehydrogenase(E.C.1.1.1.49.) ergaben unauffällige Werte.
Auch JUNIEN et al. konnten 1980 anhand von Hybridisierungsversuchen mit Zellen von zwei partiellen proximalen Trisomie 14-Fällen eine erhöhte Aktivität der Nucleosid-Phosphorylase in den Erythrocyten,in einem untersuchten Fall auch in den Leukocyten nachweisen und den Genlocus bestätigen.
(5/55/20/63/64/6/25/37/58/69)

2.5.4.3.(TRP-RS)
Die Tryptophanyl-tRNS-Synthetase (E.C.6.1.1.2.)verknüpft Tryptophan an die dazugehörige tRNS.Das Strukturgen hierzu lokalisierten DENNEY und CRAIG 1976 auf Chromosom 14.
Durch Untersuchungen mit Zellen der gleichen oben genannten Translokation konnten FRANCKE et al.1977 den TRP-RS-Genlocus auf das Segment 14q21→qter einengen (51/57).

2.5.4.4.(CK BB)
Die Creatin-Kinase (E.C.2.7.3.2.)katalysiert die Reaktion
Creatin + ATP $\rightleftharpoons$ Phosphocreatin(Creatinphosphat) + ADP.
Drei Hauptformen von CK-Isozymen können elektrophoretisch und chromatographisch unterschieden werden:MM,welches man vor allem im erwachsenen Skelettmuskel findet,BB besonders im Gehirn und die Mischform MB im Herzmuskelgewebe.Unabhängig voneinander haben 1980 sowohl CHERN et al. als auch WEIL et al. über Hybridisierung und Ermittlung einer positiven Korrelation zwischen der gemessenen Aktivität der Creatin-Kinase BB und der Aktivität des Marker-Enzyms NP als auch dem Vorhandensein des Chromosoms 14 geschlossen,daß der Genlocus für dieses Enzym CK-BB nur auf dem Chromosom 14 liegen kann (104/46).

2.5.5.Beteiligung des Chromosoms 14 an Translokationen(allgemein)
Bereits in diesem Allgemeinteil soll über die Häufigkeit berichtet werden,mit der das Chromosom 14 allgemein im Vergleich zu anderen Chromosomen an Translokationen beteiligt ist.
Die Rolle des Chromosoms 14 speziell in Bezug auf freie Trisomien 14 und Translokationstrisomien 14 wird dann im Ergebnisteil behandelt.

Als akrozentrisches Chromosom kann das Chromosom 14 an allen früher genannten Translokationsformen beteiligt sein.
Die folgenden Untersuchungen zeigen,daß das Chromosom 14 im Vergleich zu den anderen beiden Chromosomen der D-Gruppe sowohl an Robertsonschen als auch an reziproken Translokationen mit nicht akrozentrischen Chromosomen jeweils bevorzugt beteiligt ist.
In 165 Fällen von Translokationen,an denen D-Chromosomen beteiligt waren,ermittelte COHEN 1971 folgende Häufigkeitsverteilung:Von 64 Translokationen t(D;D) (Häufigkeit 1:1500 Lebendgeburten) ergab sich

5x t(13;13)	49x t(13;14)	6x t(13;15)	3x t(14;15)	1x t(15;15)

Die Translokationen t(13;14) stellen also den überragenden Anteil,wohingegen Translokationen homologer Chromosomen innerhalb der D-Gruppe nur selten auftreten.
Bei 75 Translokationen t(D;G) (Häufigkeit 1:300 Lebendgeburten) zeigte sich

1x t(13;G)	65x t(14;G)	9x t(15;G)

Somit ist an den Translokationen mit Chromosomen der G-Gruppe das Chromosom 14 weitaus häufiger als Nr.13 oder 15 beteiligt.

Diese Feststellung konnte von MIKKELSEN 1972 bei einer Untersuchung von 35 Patienten mit DOWN-Syndrom,das aus einer elterlichen Translokation resultierte,bestätigt werden.Es fand sich

Øx t(13;21)	19x t(14;21)	4x t(15;21)	9x t(21;21)	3x t(21;22)

Also war auch an diesen Translokationen von Chromosomen der Gruppe D(13-15) und G(21-22) das Chromosom 14 am weitaus häufigsten beteiligt (natürlich neben dem untersuchungsbedingt immer beteiligten Chromosom 21) (85).

Bei 26 Translokationen von D-Chromosomen mit anderen,nichtakrozentrischen Chromosomen war bei den Untersuchungen von COHEN 1971 das Chromosom 14 fast zur Hälfte,nämlich 12x beteiligt (47).
Diese Translokationen traten in 60% der Fälle sporadisch auf, während die Translokationen t(D;D) zu 77,8% und t(D;G) zu 64% familiär auftraten.

3. PROBLEMSTELLUNG

Seit der Erstbeschreibung einer freien Trisomie 14 beim Lebendgeborenen durch MURKEN et al.1970 sind 6 weitere Fälle von voller Trisomie 14,zum Großteil als Mosaik vorliegend,entdeckt worden.Der hier vorgestellte,bisher noch unveröffentlichte Fall ist der zweite bisher bekannt gewordene mit einer freien Trisomie 14 ohne Mosaik.
Außerdem sind in der Literatur 36 Fälle mit partieller Trisomie 14 unterschiedlich großer Segmente beschrieben.
Diese Kasuistik sowie die Zusammenstellung und Auswertung der Literaturbefunde sollen dazu beitragen,ein klareres und umfassenderes Bild von der Trisomie 14 in ihrer cytogenetischen und klinischen Problematik zu erhalten.
So geht es im wesentlichen um den folgenden Fragenkomplex:

3.1.Cytogenetische Grundlagen,Entstehungsmechanismen und Wiederholungsrisiken

Wie häufig tritt eine komplette oder partielle Trisomie 14 bei Spontanaborten einerseits und bei Lebendgeborenen andererseits auf,auch in Bezug auf andere Chromosomenaberrationen; welche verschiedenen Entstehungsmechanismen liegen ihr zu welchem Anteil zugrunde;wie ist das Wiederholungsrisiko innerhalb der betroffenen Familien in Abhängigkeit vom cytogenetischen Aberrationstyp (Bruchpunktlokalisation,Segregationsweise,mögliche Imbalance,Überlebensfähigkeit)?

3.2.Syndrombeschreibung

Tritt bei den bisher bekannten Fällen von kompletter oder partieller Trisomie 14 eine überzufällige,"regelhafte" Kombination verschiedener Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen auf,so daß man daraus ein oder mehrere Syndrome definieren könnte?Wie hoch ist jeweils die Lebenserwartung der betroffenen Kinder?

3.3.Syndromspezifische Segmente

Reicht ähnlich wie bei der Trisomie 8 bzw. 21 die Trisomie eines bestimmten Chromosomensegments,einer bestimmten Bande, aus,um das klinische Bild einer vollen Trisomie 14 zu ergeben; können wir einzelne Krankheitszeichen bzw. Stigmata der Trisomie 14 bestimmten Banden zuordnen und darauf basierend innerhalb der publizierten Fälle von partieller Trisomie 14 weitere Untergruppierungen vornehmen?

4. MATERIAL und METHODIK

4.1. Material zur Kasuistik

Als ich mit der Bearbeitung des im Ergebnisteil vorgestellten Falls beauftragt wurde, konnte ich von dem bereits verstorbenen Kind lediglich die Kurzanamnese der Mutter, das Protokoll des Geburtsverlaufs, die kurze Krankengeschichte mit zwei Fotographien, ein Sektionsprotokoll sowie den cytogenetischen Untersuchungsbefund zusammentragen. So waren bei der Auswertung dieser nicht selbst erhobenen Unterlagen manche wichtigen Fragen im nachhinein nicht mehr zu beantworten (siehe im einzelnen diesbezügliche Anmerkungen in der Kasuistik bzw. Diskussion).

4.2. Literatur

Zugang zur genetischen Fachliteratur fand ich in den entsprechenden Lehrbüchern, über den index medicus, das Deutsche Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI-Köln), die Sonderdrucksammlung der Genetischen Beratungsstelle und die Referenzen in den einzelnen Fallberichten. So konnten die in den verschiedenen medizinischen Zeitschriften erschienenen Fälle mit kompletter oder partieller Trisomie 14 (meist als Ablichtungen aus der Zentralbibliothek der Medizin zu Köln) zusammengetragen werden.
Bei der Sichtung des Materials fiel auf, daß in keiner Publikation sämtliche vorangegangenen Fallberichte berücksichtigt wurden. Oft bezog sich die Veröffentlichung eines neuen Falls nur auf die Angaben einer vorher erschienenen Kasuistik, ohne inzwischen anderweitig publizierte Fälle hinzuzuziehen.
Die Berichte stammen zum Großteil aus den USA, dann aus Frankreich, Belgien, England, der Bundesrepublik Deutschland, Italien, Spanien und Argentinien. Meldungen über Trisomie 14 bei Spontanaborten kommen noch aus anderen Ländern wie der UdSSR, Schweiz und Kanada.

4.3. Methodik der Fall-Zusammenstellung

Es mußte eine Antwort auf die Frage gefunden werden, nach welchen Gesichtspunkten und Kriterien das gewonnene Literaturmaterial zusammengestellt werden sollte.
Wie im Ergebnisteil ausführlich dargestellt, bietet sich prinzipiell nach cytogenetischen Gesichtspunkten entsprechend verschiedenen Bruchpunkten und damit Segmentgrößen die Einteilung aller Literaturfälle in neun Gruppen an (Schematische Darstellung und Erläuterung siehe 5.2.2.1.1.).
Da hierbei einzelne Gruppen nur ganz wenige Fallberichte umfassen, die zudem zum Teil nicht aussagekräftig genug waren, und da zum Teil zwischen diesen Gruppen in ihrem klinischen Erscheinungsbild keine klare Unterscheidung möglich war, wurden die Literaturfälle zum Vorstellen entsprechend klinischen Gesichtspunkten unter Berücksichtigung der cytogenetischen Gegebenheiten in drei Gruppen zusammengestellt.
Eine erste Gruppe 1 bilden die 7 Fälle mit voller Trisomie 14. Sie enthält zwei echte freie Trisomien, drei freie Trisomien in Mosaikform, eine Translokationstrisomie sowie ein Isochromosom 14_q in Mosaikform. Die Mosaikfälle wurden entsprechend dem Prozentsatz an Trisomiezellen geordnet.
Eine Einteilung der partiellen Trisomien erfolgte zum Überblick in zwei Gruppen, in denen die Fälle entsprechend der Größe des trisomen Segments angeordnet wurden, da dies für die Auswertung die günstigste Orientierung bot. Fälle mit gleich großen trisomen

Segmenten wurden in der Reihenfolge ihrer Veröffentlichung zusammengestellt,da dies für die Synopsis insoweit von Nutzen war,als einzelne Autoren andere früher erschienene Fallberichte teilweise in ihre Diskussion miteinbezogen.Kasuistiken mit einer nur ungefähren Größenangabe des trisomen Segments wurden an den Schluß der jeweils entsprechenden Gruppen mit genauen Bandenangaben gestellt.Gruppe 2 ist die größte und umfaßt alle 29 Fälle von proximaler Trisomie 14.Gruppe 3 stellt alle 7 Fälle von distaler Trisomie 14 dar.Eine Unterscheidung innerhalb dieser zwei Gruppen entsprechend dem Vorliegen oder Fehlen von gemeinsamen Banden (Bandenüberschneidung von proximal und distal her)erfolgt in der Diskussion.
Auf eine zusätzliche Unterteilung in andere Gruppen entsprechend den zusätzlichen Imbalancen durch die anderen an der Translokationstrisomie 14 beteiligten Chromosomen konnte verzichtet werden,da bis auf einen Fall immer nur das offenbar phänotypisch nicht so relevante Telomer des jeweiligen Chromosoms trisom oder monosom vorlag.

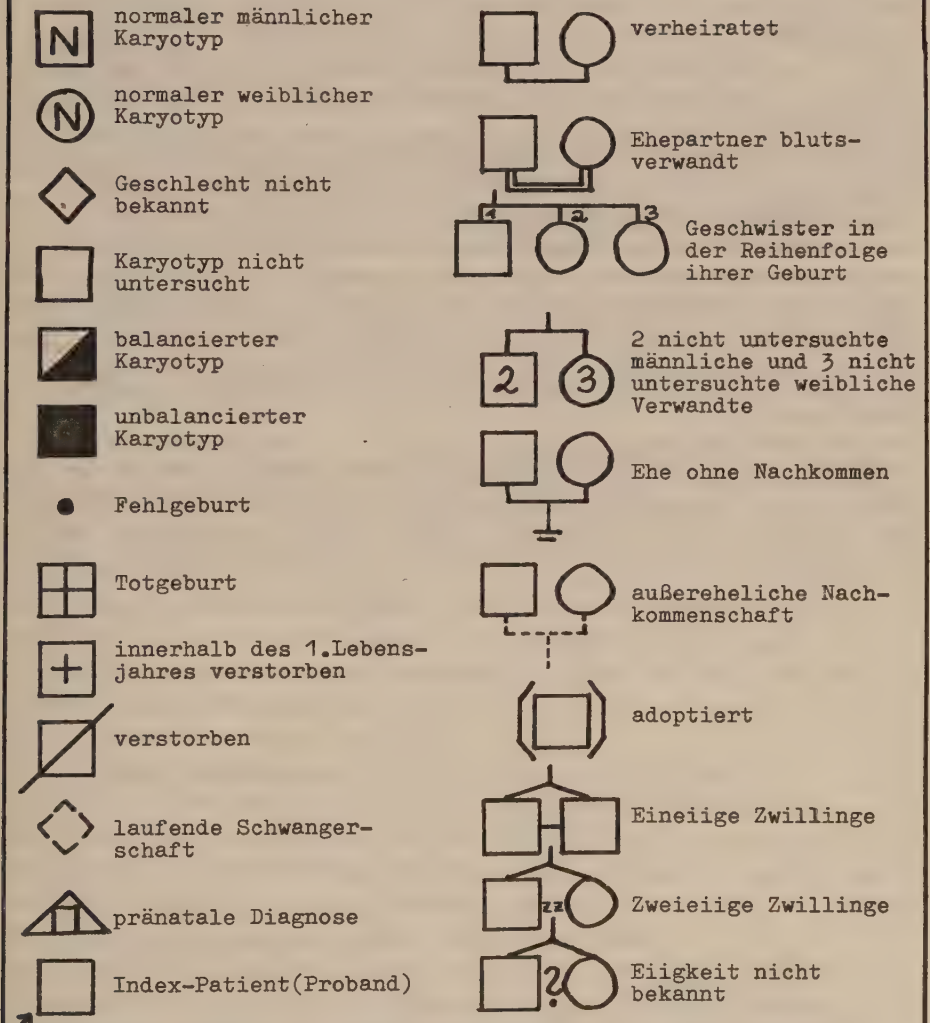
4.4.Methodik der Auswertung

Für eine Auswertung kamen nur solche Fallberichte in Betracht, die vergleichbare klinische und cytogenetische Informationen lieferten.Welche Fallbeschreibungen aus Gründen der Datenqualität bei der Literaturanalyse ausgeklammert wurden,wird jeweils im entsprechenden Text begründet.

4.4.1.Auswertung der cytogenetischen Informationen

Hier ist zu berücksichtigen,daß in einigen,vor allem Anfang der Siebziger Jahre entstandenen Publikationen genaue Bandenangaben fehlen und lediglich die ungefähre Größe des trisomen Segments angegeben wurde.Diese Berichte wurden zwar wegen ihrer klinischen Aussagekraft mitaufgenommen,jedoch bei der Suche nach syndromspezifischen Banden ausgeklammert.
Weiter ist in den Fallberichten bei den Bruchpunktangaben in der Regel nicht ersichtlich,ob das trisome Segment bis zur Mitte oder nur bis zum Beginn der jeweils genannten Bande reicht.Dies hat insbesondere Auswirkungen bei der Suche nach eventuellen syndromspezifischen Banden,da hierbei jeweils die angegebenen Bruchpunktbanden ausgeschlossen wurden.
In den vorgestellten Fallberichten werden zum raschen Überblick über den jeweiligen Entstehungsmechanismus der Translokationstrisomie die ihr zugrundeliegenden Quadrivalente sowie deren Segregationsweise schematisch dargestellt.
Da die in den einzelnen Publikationen abgelichteten Chromosomenbefunde durch Fotokopie und Druck mit der Qualität oft stark an Aussagekraft verlieren,wird zur besseren Übersichtlichkeit die Größe der jeweiligen Imbalance durch schematische Darstellung des zur Trisomie führenden Translokationsproduktes einschließlich seiner Banden,soweit sie angegeben sind,veranschaulicht.
Zur Beurteilung des Wiederholungsrisikos mußten in vielen Fällen Stammbäume aus leider oft nur geringen Textangaben erstellt werden.Andere,in den Fallberichten unterschiedlich dargestellte Stammbäume wurden in die unten vorgestellte einheitliche Symbolik umgezeichnet.Die Stammbaumanalysen wurden dankenswerterweise von S.Stengel-Rutkowski,Genetische Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der Universität München,und J.Stene,Institut für Statistik der Universität Kopenhagen,durchgeführt und werden unter Punkt 6.1.6.2. referiert.

Symbolik der Stammbaumbeschreibung



Die Symbole werden bei ungeborenen Kindern,z.B. bei pränataler Diagnostik,um die Hälfte verkleinert.

4.4.2.Auswertung der klinischen Informationen

Einige Fallberichte konnten wegen mangelnder klinischer Angaben in der tabellarischen Synopsis und der Auswertung nicht voll verwendet werden,da ihre Berücksichtigung ein verzerrtes Bild ergeben würde.Deshalb wird bei Angaben zur Häufigkeit bestimmter Merkmale auch die Zahl der verwertbaren Fälle genannt,die diesbezüglich konkrete Aussagen machen.Da die klinischen Beschreibungen ge-

rade in dem wichtigen Bezug auf Besonderheiten der Gesichtsbildung oft nicht ausreichend und noch nicht genügend standardisiert waren,wurden in dieser Arbeit soweit vorhanden auch Fotos der Probanden verwendet,um einerseits nicht beschriebene Informationen zu erhalten,als auch um eventuelle Ähnlichkeiten und für die Trisomie 14 typische übereinstimmende Dysmorphiezeichen visuell darzustellen.
Hierbei mußte natürlich in Kauf genommen werden,daß solche Fotographien jeweils nur Momentaufnahmen der Patienten sind und somit Dysmorphiezeichen verzerren oder sogar vortäuschen können. Weiter ergeben sich Unterschiede in der Aufnahmetechnik(Blickwinkel;Gesicht von vorn,schräg unten und seitlich bzw.schräg seitlich und/oder Ganzkörperaufnahmen) und Qualität der Bilder.

Weiter war bei der Auswertung der Alterseffekt zu berücksichtigen,da sich Dysmorphiezeichen im Laufe der Zeit verändern oder sogar verschwinden können (60).Eine genau in verschiedene Altersstufen getrennte Betrachtung war jedoch wegen der geringen Anzahl von Patienten in höheren Altersstufen kaum möglich,es wurde jedoch darauf geachtet,vornehmlich gleichaltrige Kinder zu vergleichen.

4.4.3.Aufstellung von Arbeitshypothesen
Bezüglich der in der Problematik genannten Fragestellung zur etwaigen Abgrenzung verschiedener Syndrome oder syndromspezifischer Banden wurden mehrere Arbeitshypothesen aufgestellt,die im einzelnen zu Beginn des Literaturteils(Punkt 5.2.2.2.) dargestellt werden und deren Beantwortung im Rahmen der Diskussion versucht werden soll.

5. ERGEBNISTEIL

5.1. Kasuistik

5.1.1. Familienanamnese

Die Patientin E.M.P. wurde am 6.8.1980 als erstes Kind gesunder Eltern österreichischer Nationalität in der gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Burghausen/Inn geboren.
Das Alter der Mutter war bei der Geburt 29 Jahre,das des Vaters 35 Jahre.Bis auf eine Gallensteinoperation des Vaters liegen bei den Eltern keine Erkrankungen vor,insbesondere sind in der weiteren Verwandtschaft auch keine Fehlbildungen bekannt.Die Großeltern mütterlicherseits und der Großvater väterlicherseits (80 Jahre alt) leben noch und sind in altersgemäßer Verfassung.Der Vater ist von Beruf Konditormeister,die Mutter Friseuse,jetzt Hausfrau.

5.1.2. Geburtsanamnese

Es handelt sich um die erste Schwangerschaft der Mutter;der errechnete Geburtstermin war der 22.8.1980.Die Entbindung erfolgte in der 38.Schwangerschaftswoche mittels Sectio wegen Beckenendlage und Verdachts auf kongenitales Herzvitium.Das Fruchtwasser war klar,die Nabelschnur normal gebildet.Der Asphyxie-Index betrug 7 nach einer Minute,dann 9 nach 2 Minuten und 10 nach 5 Minuten.Die Spontanatmung setzte sofort ein.Das multipel fehlgebildete weibliche Neugeborene war 2410g schwer und 42cm lang,der Kopf hatte einen Umfang von 35cm.

5.1.3. Neugeborenenperiode bis zum Exitus nach 12 Tagen

Am Tag nach der Geburt wurde das Kind wegen Ateminsuffizienz, multiplen Fehlbildungen und Verdachts auf einen angeborenen Herzfehler auf die Neugeborenen-Intensivpflegestation des Dr.von Haunerschen Kinderspitals nach München verlegt.
Die Aufnahmeuntersuchung ergab folgende Befunde:
Nach dem Petrussaschema Gestationsalter von 38 Wochen.Das 17 Stunden alte Neugeborene wirkte beeinträchtigt;es war wach,zeigte jedoch wenig Spontanaktivität;die Stimme war leise und heiser,die Haut marmoriert mit normalem Turgor und normaler Elastizität;es bestand eine periphere Zyanose.Weiter fanden sich:ein großer verformter Schädel mit ausladender Stirn,große Fontanelle klein (1,5cm x 1,5cm) im Niveau,kleine Fontanelle 3 x 2cm groß im Niveau; Mikrophthalmus beidseits mit Blepharophimose rechts,geringe Corneatrübung links bei unvollständigem Lidschluß links;tiefsitzende

dysplastische Ohren;Uvula bifida;Kurzhals;ein relativ schmaler Thorax;Lungen seitengleich belüftet,jedoch nur leises Atemgeräusch;Atmung regelmäßig mit einer Frequenz von 35-50/min.;regelmäßige Herzfrequenz von 120-140/min.;kein Herzgeräusch,lauter Pulmonalton;palpatorisch ruhiges Präcordium.Leber 3-4cm in der MCl tastbar.Die Extremitäten waren auffallend dysproportioniert kurz und ödematös;sämtliche peripheren Pulse tastbar.
Das Röntgen-Thorax-Bild bei der Aufnahme zeigte ein erheblich vergrößertes Herz sowie unterdurchblutete Lungen:

Thorax ap. vom 7.8.(2.Lebenstag): Das Herz ist vergrößert mit angehobener Herzspitze und schmalem oberem Mediastinum.Die Lungenzeichnung ist vermindert.

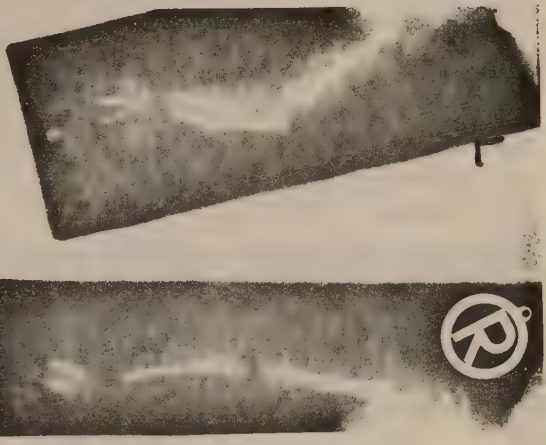
Abdomen vom 8.8.(3.Lebenstag): Fragestellung Ileus wegen aufgetriebenem Bauch.Beurteilung: Im Abdomen findet sich sehr wenig Luft,keine sichere Spiegelbildung;das Herz ist vergrößert.

Im EKG vom 8.8. und 14.8.80 zeigte sich ein auffälliger Lagetyp, nämlich ein überdrehter Linkstyp,weiter ein AV-Block 1.Grades und uncharakteristische Repolarisationsstörungen in den Extremitäten- und linkspräcordialen Brustwandableitungen.

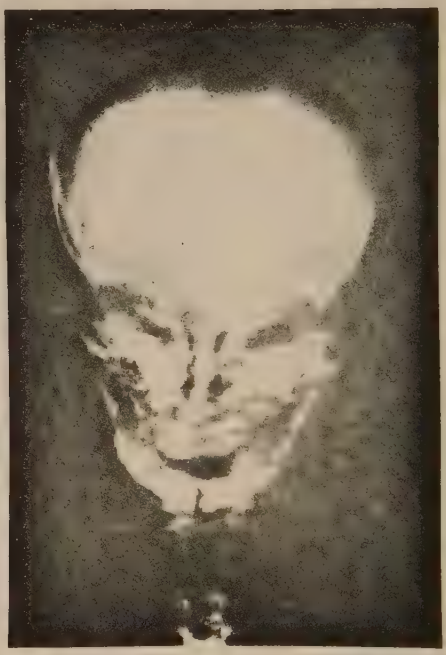
Im Echokardiogramm vom 8.8.80 fanden sich normal große Ventrikel mit normalen Wanddicken,ein vergrößerter linker Vorhof,unauffällige Aorten-,Pulmonal- und Aorten-Mitralklappen-Kontinuität.Ein

Fallot,eine Tricuspidalatresie erschien ausgeschlossen;eine Transposition war noch möglich,da die Pulmonalis nicht dargestellt werden konnte.Ferner konnte ein kompletter AV-Kanal vorliegen.

Postmortal wurde eine Ganzkörper-Röntgen-Untersuchung durchgeführt mit der Fragestellung,ob ein achondroplastisches Syndrom vorliegen könnte. Beurteilung:Stark dilatiertes Herz,Lungentransparenz allseits herabgesetzt.Am Skelettsystem keine klassifizierbare Osteochondrodysplasie.



Verlauf:Kurz nach der Aufnahme kam es wohl im Rahmen einer Hypothermiephase zu einer schweren Hypoglycämie,die durch Infusionsbehandlung ausgeglichen wurde.Am 2.Tag war das Abdomen sehr aufgetrieben,ein Ileus wurde jedoch klinisch und röntgenologisch ausgeschlossen.Nachdem das Kind langsam zunehmend Nahrung über eine Magensonde vertragen konnte,wurde die parenterale Ernährung gegen Ende der letzten Woche fortlaufend reduziert.Trotz schwerster Bradycardien erholte sich die Patientin immer wieder ohne Beatmung und verstarb relativ unerwartet am 18.8.80,dem 12.Lebenstag,vermutlich an durch einen Herzfehler bedingtem kardiovaskulärem Versagen.



Postmortem-Aufnahme des Schädels a.p. und seitlich:angedeutete Dolichocephalie,ausladende Frontal- und Parietalhöcker.

5.1.4.Phänotyp-Beschreibung anhand von Fotographien und des pathologischen Untersuchungsbefundes

Reifes weibliches Neugeborenes von 2390g Gewicht und 44cm Körperlänge.

Schädel:Großer Kopf im Vergleich zum Körper;dolichocephalisch geformter Schädel;hohe,breite Stirn mit vorgewölbten Frontal- und Parietalknochen;prominentes Hinterhaupt;große Fontanelle klein (1,5cm x 1,5cm);weite kleine Fontanelle (3cm x 2cm).

Ganzkörperansicht von vorn, Proposita im Alter von 5 Tagen: Beachte die auffällige Schädelform mit der ausladenden Stirn, die tiefsitzenden, dysplastischen Ohren; die disproportioniert kurzen Extremitäten.

Gesicht: quadratisch geformt; breite Wangen, multiple Dysmorphiezeichen:
Augen: Hypertelorismus; Mikrophthalmus beidseits; Blepharophimose rechts; inkompletter Lidschluß links mit Hornhauttrübung.
Nase: Breite Nasenwurzel; kurze Nase; breite Nasenspitze; großer Nasenflügelabstand; Nasenflügel seitwärts gerichtet, aufgeworfen; Nasenseptum unterhalb der Nasenflügel inseriert.
Mundregion: Kurze vorstehende Integumentaloberlippe; hochgezogene Schleimhautoberlippe; Spitzbogengaumen; Uvula bi-

Seitliche Ganzkörperansicht der Proposita im Alter von 5 Tagen. Beachte den grossen,dolichocephalisch geformten Schädel mit der ausladenden Stirn, die tiefsitzenden Ohren,die kurzen Extremitäten und die Finger-und Fußfehlhaltungen. Weitere Beschreibung im Text.

fida;invertierte Schleimhautunterlippe;kurze Integumentalunterlippe;Mikrognathie(in den Befunden nicht weiter erläutert,ob maxilläre oder/und mandibuläre);Hautüberschuß im Submandibulargebiet.

Ohren:tiefsitzende,nach hinten verdrehte dysplastische Ohren: horizontal verlaufender oberer Teil der Helix,unvollständige Rundung des unteren Teils;vorstehende Anthelix;vorstehendes langes Crus inferior;hypoplastisches Crus superior;hochsitzender Antitragus,der die Concha in einen kleinen vorderen Teil

(Cavum) und einen kleinen hinteren Teil(Cymba)unterteilt;breiter Lobulus.

Hals:kurz mit überschüssiger Haut.

Stamm:schmale Schultern;schmaler,langer Thorax (normaler Röntgenbefund des knöchernen Thorax).

Extremitäten:In Bezug auf den Rumpf kurze Arme und Beine (Oberarmlänge 5cm,Unterarmlänge 4,5cm,Oberschenkel 9cm,Unterschenkel 6cm;histologisch unauffällige Epiphysenfuge,Knochenkerne in der proximalen Tibia-,distalen Femurepiphyse sowie im Calcaneus angelegt).Nicht fixierte Fingerkontrakturen;der 5.Finger überlappt den vierten;Fußdeformität:Pes equinovarus adductus;unregelmäßig angesetzte Zehen:proximal angesetzter kurzer Hallux;Zygodactylie der 2. und 3.Zehen.

Organfehlbildungen:

Gehirn:Holoprosenzephalie mit Fehlen der Fornix und des Septum pellucidum.Störung der Gyration der Hippocampusformation links.

Lunge:Zusätzliches postero-apikales Lungensegment in beiden Lungenoberlappen.

Herz:Hochsitzender,ausgedehnter Ventrikelseptumdefekt mit einem Durchmesser von etwa 1,8cm mit durchgehender Atrioventrikularklappe (AV-Kanal).Rechtsdeszendierende Aorta mit einem linksseitigen Truncus brachiocephalicus.Aortopulmonales Fenster etwa 0,5cm distal der Pulmonalklappe mit einem Durchmesser von 0,8cm. Schlitzförmig offenes Foramen ovale.

Intestinaltrakt:Normale Leber,normales Pankreas;Coecum mobile. Meckelsches Divertikel.Große Nebenmilz.

Urogenitaltrakt:Zahlreiche tubuläre Mikrocysten in der Nierenrinde beidseits.Uterus septus bicornis.

5.1.5.Laborbefunde:

Hb 12,7g%,Hk 40,3%,Leucos 15.200;Stab 13%,Segment 54%,Lymphos 33%;Thrombocyten 302.000;Na137;Kalium 7,3;Chlorid 102;Calcium 2,68;Bilirubin(gesamt)4,61;direktes Bilirubin 1,13;pH 7,23; CO_2 52;Bicarbonat 19.Blutgruppe A Rhesus positiv CcDEe (Blutgruppe der Mutter:AB Rh positiv).
Die durchgeführten serologischen Untersuchungen waren negativ, bzw. es fanden sich mütterliche Antikörper (IgG-Antikörper).

5.1.6.Dermatoglyphen:wurden nicht untersucht.

5.1.7.Cytogenetischer Untersuchungsbefund

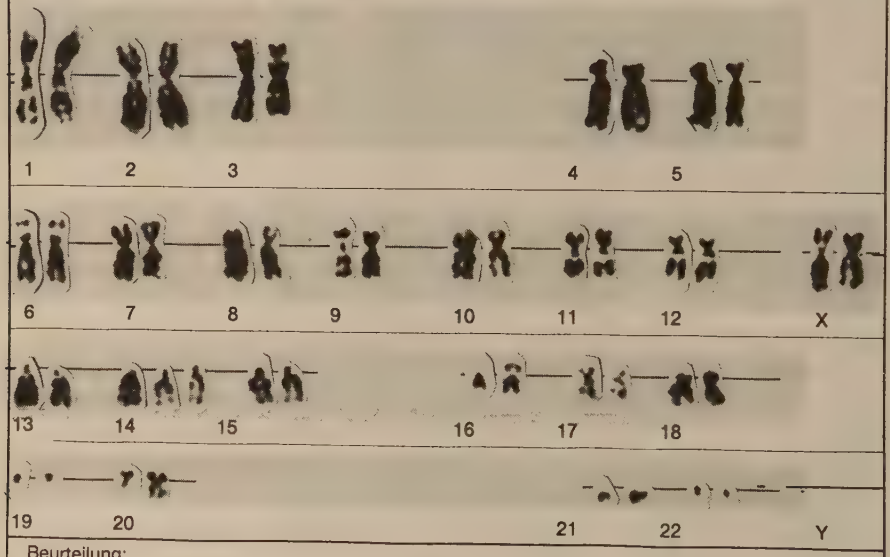
Bei der Untersuchung der Metaphasechromosomen aus Lymphocyten der Proposita (Blutkultur Nr.527/80) wurde mittels G-Bandenfärbung der folgende Karyotyp festgestellt:

Zytogenetisches Gutachten aus der **Lymphozytenkultur des Blutes** vom: 19.8.8o

Kultur Nr.: 527/8o	analysierte Mitosen								
Chromosomenzahl:	<45	45	46	47	>47	92	insgesamt	Karyogramme	Foto Nr.
G-Banden		1	2	14			17	2	13

Karyotyp:

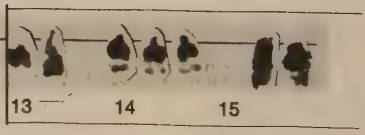
47,XX,+14



Beurteilung:

Freie Trisomie 14

Nebenstehend ein Auszug aus einem zweiten Karyogramm der Proposita: Die D-Gruppe-Chromosomen mit den drei Chromosomen 14(Neg.Nr.18/II)



In 14 von 17 analysierten Metaphasepräparaten fand sich ein überzähliges Chromosom 14.Da die Anlage von Fibroblastenkulturen aus einer Hautbiopsie erfolglos blieb,war eine Bestätigung des Nicht-Mosaik-Status nicht möglich.
Eine Chromosomenuntersuchung bei den Eltern der Proposita konnte nicht durchgeführt werden.

5.2.Fallberichte aus der Literatur

In diesem Literaturteil werden alle bisher bekannt gewordenen Fälle von voller und partieller Trisomie 14 bei Spontanaborten und Lebendgeborenen zusammengestellt und ausgewertet.
Insgesamt sind bisher aus Untersuchungen von Spontanaborten 22 Fälle mit einer freien Trisomie 14 bekannt,während bei Lebendgeborenen außer dem beschriebenen Fall nur einmal eine freie Trisomie 14 im Nicht-Mosaikstatus gefunden wurde sowie 41 Fälle mit voller Trisomie 14 im Mosaik bzw. partieller Trisomie 14 proximal und distal.

5.2.1.Trisomie 14 bei Spontanaborten

Hier geht es einerseits um Aussagen über die Häufigkeit des Auftretens einer Trisomie 14,wobei mehrere Studien über Spontanaborte vorgestellt werden,sowie zum anderen um die Frage morphologischer Veränderungen der betroffenen Embryonen,die in Einzelkasuistiken beschrieben werden.Die einzelnen Studien und Fallberichte werden in Ermangelung anderer Kriterien hier in der Reihenfolge ihres Erscheinens vorgestellt.Um Aussagen über die Häufigkeit des Auftretens einer Trisomie 14 machen zu können,werden hier die in der Literatur genannten Fälle soweit möglich in Bezug auf die jeweilige Zahl der untersuchten Spontanaborte vorgestellt.Ob die Trisomie 14 bevorzugt bei Früh- oder bei Spätaborten gefunden wurde,kann nur da beantwortet werden,wo in der jeweiligen Publikation darauf Bezug genommen wurde.

5.2.1.1.Studien über Spontanaborte allgemein

Studie BOUE und BOUE 1974 (42)

Die Autoren fassen 8 frühere,hier nicht gesondert aufgeführte Studien über Chromosomenanomalien bei Spontanaborten zusammen und vergleichen sie mit den Ergebnissen ihrer eigenen Untersuchungen. So stellen sie fest,daß bei Spontanaborten der Prozentsatz von Chromosomenanomalien,auch in Abhängigkeit von der Schwangerschaftsdauer,wesentlich höher ist (im Schnitt 40%) als bei Lebendgeborenen (0,5%).Bei Aborten innerhalb der ersten 8 Wochen fanden sich in 66% Chromosomenanomalien.Diese Rate fällt auf 23% für Aborte zwischen der 8.und 12.Woche.Bei all diesen Angaben muß man natürlich berücksichtigen,daß nur etwa 25% aller Spontanaborte überhaupt zu einer klinischen und cytogenetischen Untersuchung führen. Mehr als die Hälfte der 921 gefundenen Chromosomenanomalien waren Trisomien,nämlich 479,wobei manche Chromosomengruppen wesentlich häufiger betroffen waren als andere:
Bei den 479 Trisomien der Studie waren beteiligt zu

35,9%	Chromosomen	der	Gruppe	E
22,7%	"	"	"	D
18,1%	"	"	"	G
17,9%	"	"	"	C

Chromosomen der Gruppen A,B,F waren nur zu je 1-2% betroffen. Eine nähere Aufschlüsselung der Gruppen in ihre jeweiligen Chro-

mosomen liegt nicht vor,so daß auch nicht angegeben werden kann, wie oft eine Trisomie 14 bestand.

35 Mal,d.h. in 3,8% aller Fälle,konnten Strukturanomalien,darunter 18 Robertsonsche Translokationen,ermittelt werden.

Die Autoren diskutieren auch,warum es bei Chromosomenanomalien zum Abbruch der Embryogenese,andererseits aber auch zur normalen Austragung kommen kann.Im vitro Vergleich von normalen menschlichen Embryozellstämmen zu denen mit einer Chromosomenanomalie war die Dauer der Zellverdopplung bei letzteren wesentlich länger (z.B. im Schnitt bei der Trisomie D 35 Stunden zu 21 Stunden bei normalen Zellen).BOUE und BOUE meinen,dies könnte vielleicht die Erklärung sein für phänotypische Auswirkungen einer Chromosomenaberration wie z.B. ein unterentwickelter Nasenaufbau oder Herzfehlbildungen.Eine verminderte Zellwachstumsrate könnte zu einer asynchronen Ontogenese,zu einer Störung embryonaler Induktionsmechanismen und zu einer geringeren Zellgröße und -zahl in verschiedenen Organen führen.Insbesondere eine unterschiedliche Entwicklung von Plazenta und Embryo können zu einem Ernährungsdefizit und damit zum Spontanabort führen.

5.2.1.2.Fallberichte von Trisomie 14 bei Spontanaborten

Fall 1) KAJII et al. 1972 (70)

Bei einer 32 Jahre alten Erstgebärenden ereignete sich 79 Tage nach der letzten Periode ein Spontanabort,bei dessen Untersuchung sich eine 3mm große amorphe Embryo-Masse fand.Die Chromosomenanalyse der Amnionhäute zeigte den Karyotyp 47,XX,+D

Mit der Giemsabandenfärbung wurde das Extrachromosom als ein Nr.14 identifiziert.

Fall 2) LUCAS et al. 1972 (81)

Die vorgestellte Patientin hatte 4 Schwangerschaften,die alle spontan vor der 9.Woche endeten.Ebenso fanden sich in ihrer Familienanamnese häufige Aborte bei Mutter und Schwester.Die cytogenetische Untersuchung von Gewebe des 4.Aborts zeigte den Karyotyp 47,XX,+14;t(5;10)(q33;q11)mat

Bei dem Embryo lag also neben einer de novo aufgetretenen Trisomie 14 eine balancierte Translokation t(5;10) vor,die auch bei der Mutter festgestellt wurde,während der Vater einen normalen Karyotyp zeigte.Zwischen dem gleichzeitigen Auftreten der Trisomie 14 und der balancierten Translokation t(5;10) besteht kein ersichtlicher Zusammenhang.
Über eine Amniozentese wurde bei der 5.Schwangerschaft ein normaler männlicher Karyotyp ermittelt.
Der oben genannte Fall von Trisomie 14 wurde entdeckt im Rahmen einer Untersuchung von 749 Eltern mit zwei oder mehr Spontanaborten in der Anamnese.In dieser Studie zeigten sich bei 18 Eltern Chromosomenanomalien,darunter 14 Translokationen,was bedeuten würde,daß in einem von 26 Paaren mit habituellen Aborten ein Translokationsträger wäre.

Fälle 3-6) KAJII et al. 1973 (71)

Bei 152 untersuchten Spontanaborten fanden sich 82 numerische Chromosomenaberrationen (das entspräche 54%),darunter viermal eine Trisomie 14 (2,6% der untersuchten Spontanaborte) (bei insgesamt 7 Trisomien der Gruppe D).

Daß bei dieser Studie nur eine Monosomie eines ganzen Autosoms, nämlich des Chromosoms 21, gegenüber 51 Trisomien festgestellt wurde,wird darauf zurückgeführt,daß autosomale Monosomien aufgrund einer stärkeren Beeinträchtigung der embryonalen Differenzierung vermutlich schon in früheren Stadien abortiert werden und so unentdeckt bleiben. KAJII et al. geben auch an, daß in der Regel der Phänotyp des abortierten Embryos zur Identifizierung von Chromosomenanomalien kaum beitragen kann,da der Embryo zur Zeit des Aborts meist resorbiert oder sehr verkümmert ist.

Fälle 7-10) THERKELSEN et al. 1973 (102)

Bei der Untersuchung von 15 Embryonen mit einer Trisomie D fand sich viermal eine Trisomie 14,zehnmal Trisomie 15 und einmal eine Trisomie 13.

Fall 11) KULIEV et al. 1973 (75)

Die Untersuchung eines bei einer 27jährigen Schwangeren nach 8 Wochen erfolgten Spontanaborts ergab mittels G-Banden-Färbung den Karyotyp 47,XY,+14

Über die Züchtung eines stabilen Zellstamms aus dem Abortmaterial gelangen die russischen Autoren zu einer Studie über die biologischen Eigenschaften von Zellen mit Trisomie 14.Hierbei zeigten sich im Vergleich zu diploiden Fibroblasten eine niedrigere Wachstumspotenz bei normalem Zellzyklus sowie einige Besonderheiten des Wachstums:Die Zellen sind wenig orientiert,bilden keine elementaren histiotypischen Strukturen und zeigen starke Veränderungen ihrer Morphologie (Zellgröße,Zustand von fibrillären Strukturen und Nucleolus).Auch treten bei diesen Zellen eine Reihe von metabolischen Veränderungen auf:wenig Einschließungen von Lipiden, starke Schiff-Reaktion,niedrige Aktivität der sauren und alkalischen Phosphatasen.In der Diskussion wird erwogen,wie diese Veränderungen mit der Chromosomenanomalie in Beziehung stehen und ob bei Trisomien spezifische zelluläre Syndrome auftreten.Es wird angenommen,daß Veränderungen des Zellphänotyps des untersuchten Stammes mit Störungen der Zelldifferenzierung verbunden und Ursache der abnormalen Embryogenese sind.

Fall 12) Mc CONNELL und CARR 1974 (49)

Bei der cytogenetischen Untersuchung von 27 ausgewählten Spontanaborten zeigte sich in 16 Fällen (also in 59%) eine Chromosomenanomalie;unter den 9 Trisomien fand sich auch eine Trisomie 14 (das wäre in 3,7% der untersuchten Fälle) mit dem Karyotyp

47,XX,+14

Fälle 13-22) KAJII et al. 1980 (72)

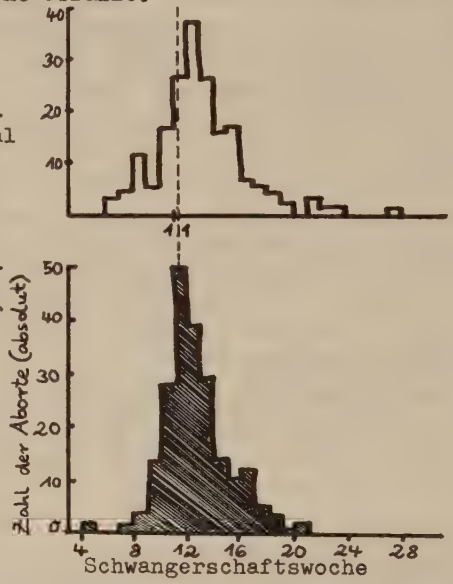
Bei der Untersuchung anatomischer und chromosomaler Anomalien bei 639 Spontan-Aborten wurde in 402 unausgewählten Fällen der Karyotyp mittels G-Bandenfärbung bestimmt.Bei 215 (=53,5%) dieser Fälle fand sich eine Chromosomenaberration,darunter 124 mal eine autosomale Trisomie.Wie auch aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen ist,wurde zehnmal eine Trisomie 14 (das sind 2,5% der unausgewählt untersuchten Spontanaborte) festgestellt. Trisomien der Chromosomen 3,6,9,11 und 20 wurden nur je einmal entdeckt;man fand keine Trisomien der Chromosomen 1,5,17 und 19.

Am häufigsten waren an diesen 124 autosomalen Trisomien beteiligt

Chromosom	16	35x (28%)
"	22	17x (14%)
"	21	11x (9%)
"	15	11x (9%)
"	14	10x (8%)

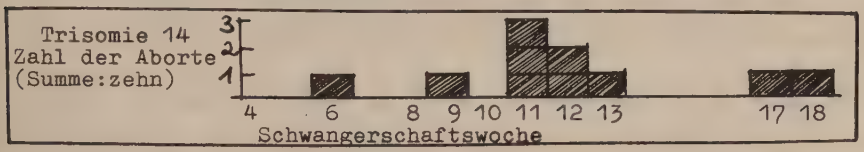
Die Häufigkeit des Auftretens einer chromosomalen Anomalie variierte mit dem Schwangerschaftsalter des Aborts.Dieses wird berechnet als die Zeit vom ersten Tag der letzten Periode bis zum Tag des Aborts.Gemäß der WHO werden die Aborte in wöchentlichen Intervallen klassifiziert.Das folgende Schema zeigt die Verteilung der Aborte mit chromosomal unauffälligen bzw. auffälligen Befunden in absoluten Zahlen bezogen auf die Schwangerschaftsdauer bis zum Abort in Wochen.In absoluten Zahlen gemessen sind die Aborte mit einer chromosomalen Störung in der 11.Schwangerschaftswoche und die Aborte mit unauffälligem Karyotyp in der 12.Schwangerschaftswoche am häufigsten.Betrachtet man die prozentuale Verteilung von von normalen bzw. anormalen Chromosomenbefunden der Aborte innerhalb der einzelnen Schwangerschaftswochen,so zeigt sich,daß in der 9.Schwangerschaftswoche 74% der Aborte eine Chromosomenaberration aufweisen,und daß dieser Anteil schrittweise bis auf 33% in der 19. und 20.Woche abfällt.

Verteilung des Schwangerschaftsalters chromosomal normaler und abnormaler Aborte: Man sieht unten, wie der Häufigkeitsgipfel bei Aborten mit Chromosomenstörungen um 1 Woche früher liegt.



Bezüglich der(aus den 402 unausgewählten untersuchten Aborte) gefundenen 10 Fälle (=2,5%) von $T_r$isomie 14 machen die Autoren KAJII et al. folgende Aussagen:
Das Geschlechtsverhältnis der Embryonen ist exakt 1:1 (5x XY, 5x XX).Das mütterliche Durchschnittsalter beträgt zum Zeitpunkt des Aborts 33,3 Jahre $\pm$ 5,8 SD,über das Alter der Väter werden keine Angaben gemacht.

Das folgende Schema zeigt die Verteilung der jeweiligen Schwangerschaftsdauer bis zum Abort:



Aborte mit Trisomie 14 finden also vor allem während der 11.-13.Schwangerschaftswoche statt mit dem Häufigkeitsgipfel in der 11.SSW,womit sie genau dem Abortverhalten bei chromosomalen Störungen allgemein entsprechen.

5.2.1.3.Zusammenfassung der Fallberichte und Studien

Die Zusammenfassung und der Vergleich der Fallberichte und Studien ist dadurch erschwert,daß die vorgestellten Untersuchungen nach unterschiedlichen Auswahlkriterien durchgeführt wurden,auch die Häufigkeitsangaben der Trisomie 14 bzw. noch allgemeiner der Trisomien der D-Gruppe-Chromosomen sich auf die Zahl der zum Teil ausgewählten Spontanaborte mit Chromosomenuntersuchung,auf Chromosomenanomalien allgemein oder nur auf die autosomalen Trisomien oder sogar nur auf die Trisomien der D-Gruppe-Chromosomen beziehen.Weiter muß in Bezug auf die Aussagefähigkeit der jetzt genannten Zahlen noch einmal darauf hingewiesen werden,daß nur der kleinste Teil (bis zu 25%) von Spontanaborten überhaupt bemerkt und untersucht wird.

1.)Häufigkeit

Spontanaborten liegen in 40% (Durchschnitt aller untersuchten Aborte mit verschiedener Schwangerschaftsdauer;BOUE und BOUE 1974) bis 54% (KAJII et al.1973),59% (Mc CONNELL und CARR 1974) chromosomale Störungen zugrunde,während sie bei Lebendgeborenen nur zu 0,5% gefunden werden.Der Anteil chromosomaler Störungen ist bei Aborten in der Frühschwangerschaft noch höher und nimmt dann ab (66% bei Spontanaborten in den ersten 8 Wochen;BOUE und BOUE 1974).
Die Trisomie 14 wird etwa bei 2,5% aller karyotypisierten Spontanaborte gefunden.Sie tritt damit nach den Trisomien 16 und 22 neben den Trisomien 21 und 15 am dritthäufigsten auf (KAJII et al.1980).
Weitere Bezugssysteme:
Mehr als die Hälfte der chromosomalen Störungen sind autosomale Trisomien (BOUE und BOUE 1974).
Der Anteil der Trisomie 14 an den Trisomien der D-Gruppe-Chromosomen wird sehr heterogen angegeben und differiert zwischen 27% (THERKELSEN et al. 1973) über 43% (KAJII et al.1980) bis 57% (KA-

JII et al.1973).Dieser Bezug ist wichtig zur Abschätzung des Anteils der Trisomie 14 an autosomalen Trisomien,da in der Studie von BOUE und BOUE 1974 die Trisomie 14 nicht extra angeführt wird.
Die $T_r$isomie 14 beträgt etwa 8% (KAJII et al.1980) bis 10% (BOUE und BOUE 1974,wenn man als mittleren Anteil des Chromosoms 14 an den D-Trisomien 45% annimmt,s.o.) der bei Spontanaborten gefundenen autosomalen Trisomien.

2.)Morphologie

Bezüglich morphologischer Veränderungen von spontan abortierten Embryonen mit Chromosomenstörungen,speziell der Trisomie 14, läßt sich derzeit folgendes sagen:Direkte diagnostische Rückschlüsse auf einzelne Fehlbildungen sind nicht zu ziehen,da die abortierten Embryonen im allgemeinen (abhängig von der Schwangerschaftsdauer) amorph,verkümmert oder bereits resorbiert sind (KAJII et al.1972,1973).
Die bei $T_r$isomie-14-Zellen gefundenen morphologischen und metabolischen Veränderungen können bei normalem Zellzyklus über einen veränderten Zellphänotyp ursächlich für die Störungen in der Zelldifferenzierung bis hin zur abnormen Embryogenese sein (KULIEV et al.1973).Demgegenüber haben BOUE und BOUE 1974 bei in vitro Versuchen mit Trisomie-D-Zellen eine verlängerte Zellverdopplungszeit ermittelt,was zu einer asynchronen Ontogenese führen könnte.

5.2.2.Trisomie 14 bei Lebendgeborenen

Einschließlich der vorgestellten Kasuistik sind 43 Fälle von voller oder partieller Trisomie 14 bei Lebendgeborenen bekannt. Es handelt sich dabei um 2 volle Trisomien im Nicht-Mosaikstatus, 1 komplette Translokationstrisomie 14,4 komplette Trisomien im Mosaik sowie um 36 Fälle mit partieller,davon 29 mit proximaler und 7 mit distaler Trisomie 14.

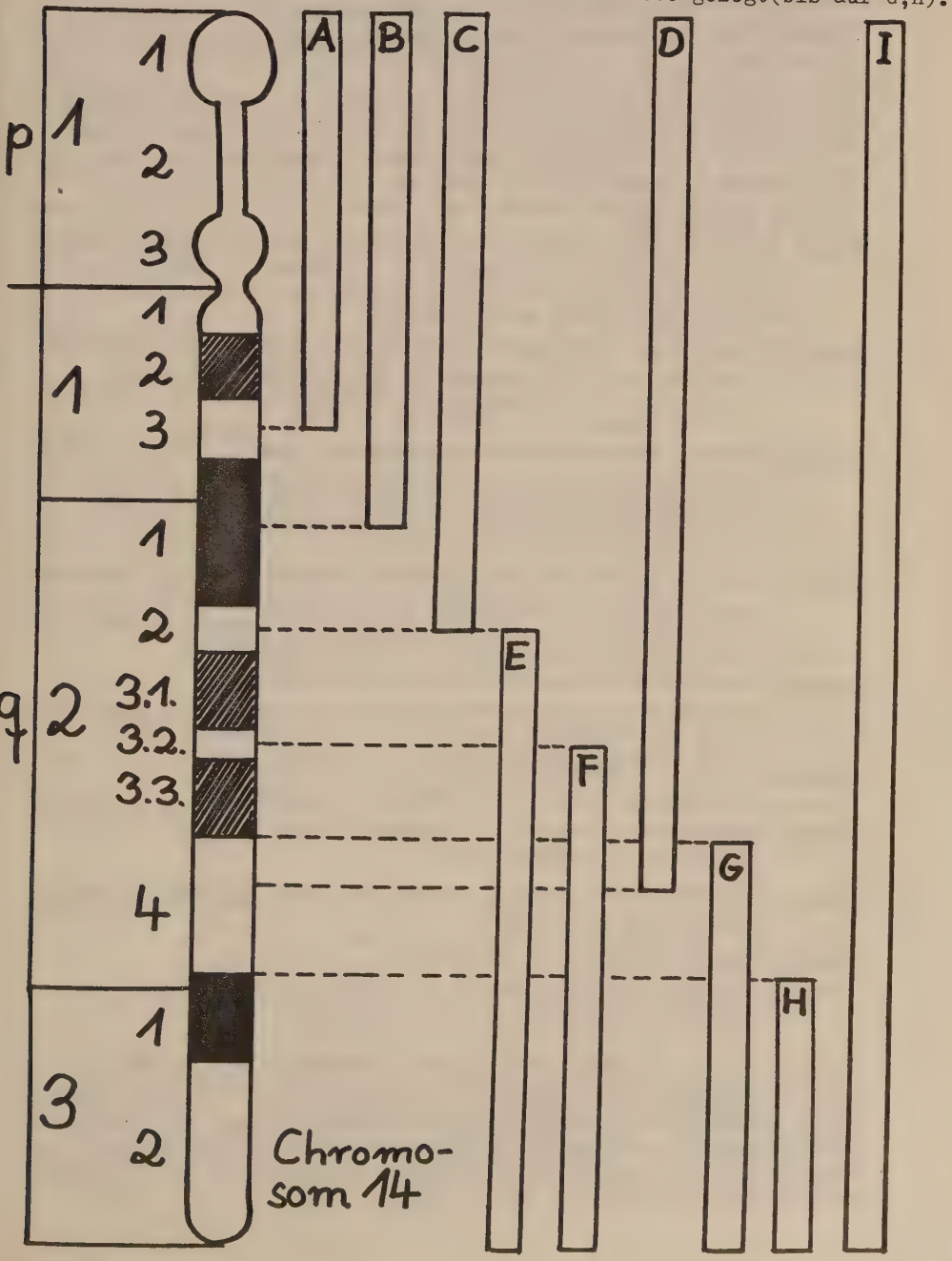
Im folgenden wird deren Einteilung nach cytogenetischen und klinischen Gesichtspunkten vorgenommen.
Weiter werden Arbeitshypothesen vorgestellt,die bei der Beantwortung der in der Problematik aufgeworfenen Fragen helfen sollen.
Danach werden sämtliche Fallberichte innerhalb ihrer Gruppen mit ihren wichtigsten Informationen vorgestellt und jeweils in der Zusammenfassung ausgewertet.

5.2.2.1.Einteilung der Fallberichte

1.)Einteilung nach cytogenetischen Gesichtspunkten

Die Fallberichte lassen sich nach Segmentlänge und -lage in den folgenden 9 am Chromosom 14 schematisch dargestellten Gruppen zusammenfassen.Diese Gruppierung dient vor allem zur Veranschaulichung der danach vorgestellten Arbeitshypothesen.

Schematische Darstellung der Gruppen A bis I am Chromosom 14.
Der Bruchpunkt wurde jeweils in die Bandenmitte gelegt(bis auf G,H).



Eine Schwierigkeit für die Darstellung und Auswertung lag darin,daß aus den einzelnen Fallberichten zum Großteil nicht hervorging,ob das trisome Segment jeweils zur Mitte oder nur bis zum Beginn ("up to") der jeweils genannten Bande,die als Bruchpunkt angegeben wurde,reicht.
Entsprechend der Pariser Nomenklatur wird bei der schematischen Darstellung der folgenden Gruppen der Bruchpunkt,soweit nicht anders angegeben,in die Mitte der jeweils genannten Banden gelegt.Für die Auswertung gilt,daß diese "Grenzbande" in jedem Fall zumindest nicht komplett vorliegt und deshalb bei der Untersuchung bandenspezifischer Syndrome jeweils nicht berücksichtigt werden darf.

Gruppe A:Partielle Trisomie 14 proximal bis Bande 14q13 (5 Fälle)

DALLAPICCOLA et al.1979;COCO und PENCHASZADEH 1977; LAURENT et al.1973;ohne genaue Bandenangabe:FRYNS et al.1974;YOUNG et al.1976.

Gruppe B:Partielle Trisomie 14 proximal bis Bande 14q21 (9 Fälle)

PETERSON et al.1970;TURLEAU et al.1975;SIMPSON und ZELLWEGER 1977;SOUDEK et al.1978;MILLER et al.1979 (4 familiäre Fälle);SMITH et al.1980.

Gruppe C:Partielle Trisomie 14 proximal bis Bande 14q22 (8 Fälle)

RAOUL et al.1975;FAWCETT et al.1975;PENA et al.1976 und RAY et al.1979 (3 familiäre Fälle);YEATMAN und RICCARDI 1976;ohne genaue Bandenangabe:ALLDERDICE et al.1971;MULDAL et al.1973.

Gruppe D:Partielle Trisomie 14 proximal bis Bande 14q24 (7 Fälle)

REISS et al.1972;LO CURTO et al.1976;PAJARES et al. 1979;COTTRALL et al.1981;ohne genaue Bandenangabe: SHORT et al.1972;SURANA et al.1974 (2 Fälle).

Gruppe E:Partielle Trisomie 14 distal ab Bande 14q22 (3 Fälle)

BRIDGMAN und BUTLER 1980;Trisomie 14 ab Bande 14q22 oder q23:PFEIFFER et al.1973;WAHLSTRÖM et al.1974.

Gruppe F:Partielle Trisomie 14 distal ab Bande 14q23 (2 Fälle)

FRYNS et al.1977;GEORMANEANU et al.1981.

Gruppe G:Partielle Trisomie 14 distal ab Bande 14q2400 (1 Fall)

PFEIFFER und KESSEL 1978.

Gruppe H:Partielle Trisomie 14 distal ab Bande 14q3100 (1 Fall)

TRUNCA und OPITZ 1977.

Gruppe I:Volle Trisomie 14 (7 Fälle)

FALLBERICHT 1984;MURKEN et al.1970;OPITZ und PALLISTER 1973;JOHNSON et al.1979;TURLEAU et al.1980;RETHORE et al.1975;MARTIN et al.1977.

Wie später in den jeweiligen Zusammenfassungen und in der Diskussion erläutert,läßt sich diese Gruppeneinteilung bei der Auswertung nicht genau einhalten,da die Zahl der informativen Fälle in manchen der oben genannten Gruppen zu gering ist.Die obige Gruppeneinteilung mit ihrer schematischen Darstellung dient vor allem als Überblick über die Fälle mit oder ohne Segmentüberschneidung sowie die Schlüsselfälle.

Wegen der geringen Fallzahl in einzelnen Gruppen erwies sich für die orientierende Übersicht als am günstigsten die grobe 2.)Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten unter Berücksichtigung der cytogenetischen Gegebenheiten:

Gruppe 1:Volle Trisomie 14 (7 Fälle) (entspricht Gruppe I)

Gruppe 2:Partielle Trisomie 14 proximal (29 Fälle)
(umfaßt die Gruppen A,B,C,D)

Gruppe 3:Partielle Trisomie 14 distal (7 Fälle)
(umfaßt die Gruppen E,F,G,H)

Erwähnt sei noch,daß im Rahmen der Untersuchungen auch eine 3.)Einteilung ausschließlich nach dem Phänotyp,also ohne Berücksichtigung der cytogenetischen Gegebenheiten erfolgte. Hierbei wurden die Fälle,in denen Fotographien der Probanden vorlagen,soweit sie einander ähnelten,jeweils zusammengestellt. Bei der anschließenden Auswertung mußte dann natürlich berücksichtigt werden,daß die meisten Fälle mit partieller Trisomie 14 proximal keine gemeinsame trisome Bande mit denen der partiellen Trisomie 14 distal haben.Weitere Erläuterungen und Ergebnisse werden in der Diskussion vorgestellt.

5.2.2.2.Hypothesen

Hier seien aus der Fülle möglicher Hypothesen nur die wichtigsten genannt,wobei schon jetzt darauf hingewiesen werden muß, daß einige,wenn nicht alle dieser Hypothesen zum gegenwärtigen Zeitpunkt mangels ausreichender cytogenetischer und klinischer Informationen (Fallzahl,Statistik) nicht mit letzter Sicherheit bestätigt oder verworfen werden können.Hier bleiben spätere Untersuchungen von neu entdeckten Fällen mit möglichst systematisierter Befunderhebung und -beschreibung abzuwarten.

Hypothese 1:Es gibt ein Syndrom der Trisomie 14,d.h.die Fälle von voller Trisomie 14 zeigen einen weitgehend übereinstimmenden Phänotyp,der bei Vorliegen einer Mosaiktrisomie lediglich abgeschwächt vorhanden ist.

Hypothese 2:Es gibt eine syndromspezifische Bande der Trisomie 14. D.h. wie bei der Trisomie 8 oder 21 reicht das Vorliegen eines bestimmten trisomen Segments aus,das klinische Bild der vollen Trisomie 14 hervorzurufen.

Hypothese 3:Die einzelnen syndromspezifischen Merkmale der Trisomie 14 sind nicht auf ein bestimmtes Segment lokalisiert,sondern über das ganze Chromosom 14 verteilt.

Hypothese 4:Es gibt verschiedene bandenspezifische Syndrome. D.h. Fälle mit einer Trisomie einer bestimmten Bande zeigen einen einheitlichen Phänotyp und können von den Fällen,die nur für die jeweiligen Nachbarsegmente trisom sind,abgegrenzt werden.Hierbei kommt prinzipiell jede einzelne Bande des Chromosoms 14 in Frage.

5.2.2.3.Bearbeitungsschema

Im folgenden werden die Fallberichte mit voller und partieller Trisomie 14 bei Lebendgeborenen in den drei oben genannten Gruppen vorgestellt.Dabei wird jeweils die folgende Reihenfolge eingehalten:Am Anfang der Gruppe steht eine Tabelle mit den cytogenetischen Informationen (z.B.Karyotyp),um einen ersten Überblick zu verschaffen.Dann werden die Fallberichte einzelnen mit ihren

wichtigsten Aussagen (beschriebene Befunde,Bewertung,Ergänzungen aufgrund von Fotos bzw. Revision beschriebener Befunde) vorgestellt.
Hieran schließen sich die klinischen Tabellen an (soweit bei der jeweiligen Zahl von informativen Fällen sinnvoll).
In der abschließenden Zusammenfassung werden die cytogenetischen und klinischen Informationen ausgewertet,wo möglich als Syndrombeschreibung (mit Schautafel ausgewählter Fotos),und es werden Schlußfolgerungen gezogen.
Diese Ergebnisse werden dann in der Diskussion besprochen und kritisch gewertet.

5.2.3. Volle Trisomie 14 bei Lebendgeborenen

Neben dem vorgestellten eigenen Fall sind aus der Literatur eine weitere freie Trisomie 14 im Nicht-Mosaikstatus,eine Translokationstrisomie 14,drei freie Trisomien 14 im Mosaik sowie ein Isochromosom 14 im Mosaik bekannt.
(Siehe nebenstehende 5.2.3.1.Cytogenetische Tabelle)

5.2.3.1. Volle Trisomie 14 bei Lebendgeborenen:

Cytogenetische Tabelle (Tafel 1)

5.2.3.1. Volle Trisomie 14 bei Lebendgeborenen, Tafel 1: Cytogenetische Tabelle

Autoren	Geschlecht	Patient-Karyotyp	Trisomie	%trisome Lym.	%trisome Fib.	Segregation
1) Eigener Fall	w	47,XX,+14	14pter→qter	100%	--	de novo?
2) MURKEN et al.1970	w	47,XX,+14	14pter→qter	100%	100%	de novo
3) OPITZ und PALLISTER 1973	m	47,Y,-14,+t(X;14)(q13;q32), +der(14)t(X;14)mat	14pter→qter Xq13→qter	--	--	1)2:2 2)3:1
4) JOHNSON et al.1979	w	46,XX/47,XX,+14 Mosaik	14pter→qter	41%	--	de novo
5) TURLEAU et al.1980	m	46,XY/46,XY,-14,+i(14q)Mosaik	14cen→qter	25%	--	
6) RETHORE et al. 1975	w	46,XX/47,XX,+14 Mosaik	14pter→qter	10%	10%	de novo
7) MARTIN et al.1977	w	46,XX/47,XX,+14 Mosaik	14pter→qter	8%	3%	de novo

5.2.3.2. Fallberichte

1) KASUISTIK 1984 (siehe Punkt 5.1.)

2) MURKEN et al. 1970 (16)

Das 2.Kind einer 37 Jahre alten Mutter und eines 40jährigen Vaters, beide mit normalem Karyotyp,wies im wesentlichen folgende Auffälligkeiten auf:

MURKEN et al.1970: Die Patientin mit der freien Trisomie 14 im Alter von 2 Jahren und 7 Monaten.

Hypertelorismus,breite Sattelnase, ungleiche Lidspalten,Ohrmuscheldysplasie beidseits,kurzer Hals.

Körperliche und geistige Retardierung;Hypertelorismus,linkes Auge mit Epikanthus(laut Beschreibung) und verkleinerter Lidspalte,breite,frei durchgängige Sattelnase,mediane Gaumenspalte,hoher spitzer Gaumen,tiefsitzende,abstehende,dysplastische Ohrmuscheln,kurzer Hals mit angedeutetem Pterygium,Thorax faßförmig mit 13.Stummelrippe,schmale hohe Beckenschaufeln.Das Knochenalter des linken Handskeletts der 2 1/2 jährigen Probandin entsprach einem fünfjährigen Kind.Klinisch ergab sich kein Anhalt für Fehlbildungen der inneren Organe.Die Echoencephalographie zeigte eine deutliche Erweiterung des Ventrikelsystems.Auffällig war bei den Laborwerten ein Gamma-A und -M-Mangel.

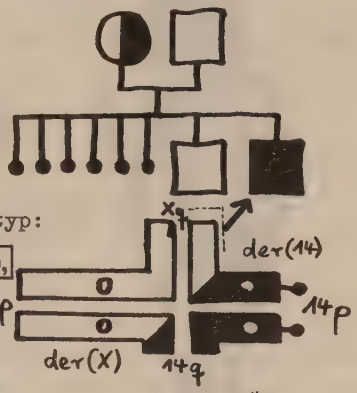
Die autoradiographische Untersuchung von peripheren Lymphocyten der Patientin ergab folgenden Karyotyp:

47,XX,+14 de novo

Der cytogenetische Befund wurde 1972 mittels Q-Banden-Technik bestätigt.Dabei fanden sich bei 87 untersuchten Fibroblasten und

101 Lymphozyten ohne Ausnahme immer 7 Chromosomen der D-Gruppe. Ein Mosaik konnte somit ausgeschlossen werden,weiter fand sich kein Anhalt für eine strukturelle Chromosomenaberration.

3) OPITZ und PALLISTER 1973 (17)

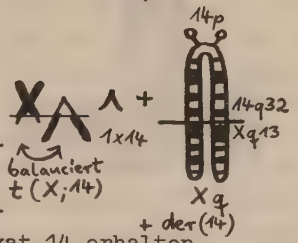


Die cytogenetische Untersuchung eines 23jährigen Probanden mit Klinefelter-Symptomatik,dessen Mutter 6 Spontanaborte und die Geburt eines normalen Sohnes in der Anamnese hatte,ergab den Karyotyp:

47,Y,-14,+t(X;14)(q13;q32),+der(14),t(X;14)mat

(Xpter→cen→Xq13::14q32→14qter)
(14pter→cen→14q32::Xq13→Xqter)
(14pter→cen→14q32::Xq13→Xqter)

Der Patient hatte offensichtlich über eine alternierende 2:2-Segregation in der 1.meiotischen Teilung die beiden Derivate der(14) und der(X) der mütterlichen Translokation balanciert geerbt und durch Non-Disjunktion in der 2.meiotischen Teilung ein zusätzliches Derivat 14 erhalten.



Eines dieser Derivate 14 war spät replizierend.Somit erklärt sich,daß das auf Xq translozierte trisome Material von Chromosom 14 phänotypisch nicht wirksam wurde (inaktiviert war),während der überzählige X-chromosomale Anteil des Derivats 14 die Klinefelter-Symptomatik verursachte.
Genauere klinische Angaben und Beschreibungen sowie Fotos des Probanden fehlen in dieser Publikation.

4) JOHNSON et al. 1979 (10)

Die Probandin kam erst im Alter von 13 1/2 Jahren zur cytogenetischen Untersuchung wegen zurückgebliebenem Körperwachstum,weiter bestanden Asthma und ein chronisches Ekzem.
Ihre Eltern waren bei der Geburt 16 (Mutter) bzw. 22 Jahre (Vater) alt,beide amerikanische Indianer.
Eine Fallot`sche Tetralogie war im Alter von 3 Jahren operativ behoben worden.Auch danach blieb die körperliche und psychomotorische Entwicklung verzögert.Ab dem 5.Lebensjahr stellten sich

eine chronische Dermatitis und Asthma sowie rezidivierend Pneumonien ein,die eine häufige stationäre Behandlung nötig machten.

Die Probandin im Alter von 13 1/2Jahren:Beschreibung im Text

Bei der jetzigen Untersuchung fanden sich verminderte Größe,Gewicht und Kopfumfang,eine breite Nase,eine leichte antimongoloide Augenstellung,eine milde Ptose,große Ohren,großer Mund mit relativ dicken Lippen,Spitzbogengaumen,Mikrognathie.Der Hals war kurz und breit.Auffällig war eine Verkürzung der linken oberen und unteren Extremität mit Beckenschiefstand,die erst seit dem 3.Lebensjahr bekannt war.Röntgenologisch fand sich eine Verschmelzung des mittleren Teils der 4. und 5.Rippe.Interessant ist,daß das Knochenalter mit 10 Jahren bei einem Lebensalter von 13 1/2 Jahren verzögert war.Weiter litt die Patientin unter Erythemen, intensiver Lichenifikation sowie Pigmentationsstörungen am ganzen Körper;es wurde eine Nickelallergie festgestellt.
Der IQ lag unter 40,die psychomotorischen Funktionen entsprachen einer 4-5 Jährigen.Endokrinologische und Laborbefunde waren normal.
Bei der cytogenetischen Untersuchung fanden sich in 100 Leukozyten 41 mal 47 Chromosomen mit einem zusätzlichen Chromosom 14,das

über G-Banden identifiziert wurde,so daß eine Mosaiktrisomie 14 vorlag.Hautbiopsien wurden verweigert.

46,XX/47,XX,+14 L: n./tr 59/41

Der Karyotyp der Mutter war normal,der Vater war nicht aufzufinden.

Auszug aus dem Karyotyp der Probandin (D-Gruppe-Chromosomen):Trisomie 14 (G-Banden-Färbung)

5) TURLEAU et al. 1980 (34)

Es wird ein fehlgebildetes Frühgeborenes farbiger Eltern beschrieben,das bereits nach 1 Woche verstarb.Die 26jährige Mutter hatte aus einer früheren Verbindung einen normalen Sohn;aus der Verbindung mit dem jetzigen,24jährigen Vater hatten sich bereits eine Extrauterinschwangerschaft sowie zwei Spontanaborte ergeben.Die Eltern sind über ihre Großmütter,die Zwillingsschwestern waren, blutsverwandt.Die jetzige Schwangerschaft war erschwert durch Blutungen im 4.Monat sowie ein Hydramnion.Das Kind kam vermutlich in der 34.Schwangerschaftswoche zur Welt,es wog nur 1900g,war 39cm lang und hatte einen Kopfumfang von 32,4cm.Im Vergleich zum Körper erschien der Kopf sehr groß, die Stirn war vorgewölbt,das Gesicht breit;weiter fanden sich schmale Lidspalten,ein Hypertelorismus,eine Hornhauttrübung,eine sehr kurze Nase mit breiter Wurzel,die Spitze fleischig und gedrückt mit hochgezogenen Nasenflügeln,eine vorspringende Oberlippe,eine ausgeprägte Mikrognathie,kleine,tief angesetzte deformierte Ohren,ein kurzer Hals und schmaler Thorax.Auffällig waren die kurzen Extremitäten.Die Hände wurden in Pronation gehalten,eine Supination war unmöglich. Ferner bestand eine bilaterale Hüftluxation mit Abduktionshemmung. Der Penis war klein,nur der linke Hoden bereits im Leistenkanal

Das farbige Neugeborene:Auffällig die verkürzten Extremitäten.

erschienen.Es fand sich eine Cardiopathie,die nicht näher präzisiert wurde,mit Systolicum,anfallsweiser Bradycardie und Herzvergrößerung.Auch wurde eine renale Insuffizienz festgestellt.Die Röntgenaufnahmen zeigten keine großen Skelettanomalien.
Die cytogenetischen Untersuchungen der Lymphozyten mittels R-, G- und C-Banden erbrachten den Karyotyp

46,XY/46,XY,-14,+i(14q)

mit dizentrischen Isochromosomen in 25% der untersuchten Zellen, so daß eine Mosaiktrisomie 14cen→qter vorliegt.Über den Karyotyp der Eltern liegen keine Angaben vor.

Auszug aus dem Karyotyp des Probanden:Die 3 Chromosomen 14 (davon 2 als Isochromosom vorliegend) in R-,G- und C-Bandenfärbung.

6) RETHORE et al. 1975 (26)
Das 3.Kind einer 31jährigen gesunden Mutter und eines 41jährigen Vaters,der an kongenitaler Paralyse der rechten oberen Extremität leidet,zeigte eine Reihe von Fehlbildungen,die mit der Patientin von MURKEN et al.1970 (16) übereinstimmen:Besonderheiten der Gesichtsbildung wie hohe freie Stirn, Hypertelorismus,Epikanthus,Spitzbogengaumen,Mikrognathie,Dysplasie der zu tief angesetzten Ohrmuscheln, überschüssiges Haut-und Fettgewebe unterhalb des Kinns und am Hals, ein sehr kurzer Hals,eine Subluxation der rechten Hüfte,Kamptodaktylie,wobei der Zeigefinger den Daumen,der 5. und 3.Finger den 4. verdecken.Außerdem fand sich eine kleine Nabelhernie;wegen Hepato-Splenomegalie,Zyanose,einem Systolicum und einer röntgenologisch festgestellten Hypertrophie des Herzens wird der Verdacht auf eine

RETHORE et al.1975:Die Probandin im Alter von 2 Monaten:kleine Sattelnase,tief angesetzte dysplastische Ohren.

Cardiopathie geäußert.

RETHORE et al.1975:
Das Gesicht der 2 Monate alten Probandin von vorn: Hohe Stirn,Hypertelorismus,vergrößerte Nasolabialdistanz und Nasenflügelabstand.

Die cytogenetische Untersuchung zeigte den Karyotyp 46;XX/47,XX,+14

Dieser Befund stellt eine Mosaiktrisomie 14 dar,bei der die cytogenetisch normalen Zellen im Verhältnis 17:2 Trisomiezellen (Blut) bzw. 20:2 (aus der Hautbiopsie) überwiegen.Der Karyotyp der Eltern wurde nicht bestimmt.Es ist ein postzygotisches Ereignis anzunehmen.

7) MARTIN et al. 1977 (13)

Das 3.Kind einer 26jährigen Mutter und eines 32jährigen Vaters,beide gesund mit zwei normalen Kindern,zeigte im wesentlichen folgende Fehlbildungen:eine über 16 Monate verfolgte körperliche und geistige Retardierung;ein breiter,flacher Nasenrücken,Spitzbogengaumen, kurzer Hals,ein nicht weiter abgeklärtes Systolicum,Klinodaktylie der 5.Finger beidseits, und eine allgemeine Hypotonie.Routine-Blut- und Urinuntersuchungen sowie die Serum-Immunglobuline waren unauffällig.

MARTIN et al.1977:Die Patientin mit 16Monaten:Bis auf einen breiten,flachen Nasenrücken und etwas tief angesetzte Ohren eine relativ unauffällige Gesichtsbildung.

Die cytogenetische Untersuchung ergab den Karyotyp

46,XX/47,XX,+14 L:n./tr. 115/10 F:n./tr. 57/2

also eine Mosaiktrisomie 14 mit Trisomiezellen im Verhältnis 10:115 normalen(bei den Lymphocyten) bzw. 2:57 (bei den untersuchten Fibroblasten). Eine cytogenetische Untersuchung der Eltern und Geschwister fand nicht statt.

5.2.3.3.Klinische Tabellen

Tafel 2:Komplette Trisomie 14,Nicht-Mosaik- und Mosaikfälle

a)Schwangerschaft,Geburt,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung b)Dysmorphiezeichen c)Fehlbildungen

Tafel 2: Klinische Tabellen

a) Schwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

	Trisomie 14		Mosaikfälle			
	MURKEN et al.70	Fall-bericht	JOHNSON et al.79	TURLEAU et al.80	RETHORE et al.75	MARTIN et al.77
Alter der Mutter (in Jahren)	37	29	16	26	31	26
Alter des Vaters (in Jahren)	40	35	22	24	41	32
Komplizierter Schwangerschaftsverlauf	--	--	--	+	--	+
Entbindung zum Termin (± 2 SSW)	+	+	+	34 SSW	43 SSW	+
Geburtsgewicht (in g)	2850	2410	2955	1900	3140	3260
Geburtslänge (in cm)	51	42	43	39	46	49
Kopfumfang bei Geburt (in cm)		35		32,4	37	33
Komplizierte Neugeborenenperiode	+	+	+	+	--	--
Weitere Entwicklung: Statomotorische Verzögerung	+		+			+
Intellektuelle Retardierung	+		+			+
Lebensspanne (l.=am Leben mit...) (t.=verstorben mit ..)	l. 7 J.	t. 12 T.	l. 31/2J.	t. 1 W.	t. 3 M.	l. 16 M.

5.2.3.3. Klinische Tabellen (Tafel 2)

Komplette Trisomie 14, Nicht-Mosaik und Mosaikfälle

Tafel 2b) Dysmorphiezeichen

	MURKEN et al.70	Fall-bericht	JOHNSON et al.79	TURLEAU et al.80	RETHORE et al.75	MARTIN et al.77
Trisomiezellen in Prozent (Lymphoz.)	100%	100%	41%	25%	10%	8%
Alter bei der Untersuchung	2 1/2 J.	Neugeb.	13 1/2 J.	Neugeb.	3 Mon.	Neugebor.
Schädel: Hohe, vorgewölbte Stirn	+	+	?	+	+	+
Gesicht: Quadratisch; breite Wangen	+	+	+	+	(+)	+
Augen: Hypertelorismus	+	(+)	+	+	+	
Blepharophimose	(+)	+		(+)		
Ptosis			(+)		+	+
Nase: kurz	+	+	+	+	+	+
breite, flache Wurzel	+	+	+	+	+	+
breite Spitze	+	+	+	+	+	+
Nasenboden leicht nach vorn oben gerichtet, Nasenlöcher in Frontansicht zu sehen	+	+	(+)	+	+	+
breiter Interalarabstand	+	+	(+)	+	(+)	+
Mund: kurze Integumentaloberlippe		+				
vorstehende Integumentaloberlip.			+	+		+
kurze Integumentalunterlippe	+	+	+	+		
Spitzbogengaumen	+	+	+		+	+
Gaumenspalte/Uvula bifida	+	+				
Retro-/Mikrognathie	+	+	+	+	+	+
Ohren: klein			--	+	+	--
tief angesetzt	+	+	--	+	+	--
nach hinten verdreht		+	--	+		--
irregulär geformter und gefalteter Helixrand	+	+	+	+	+	

Tafel 2b)Fortsetzung	MURKEN et al.70	Fall-bericht	JOHNSON et al.79	TURLEAU et al.80	RETHORE et al.75	MARTIN et al.77
Anomale Strukturen der Anthelix	+	+	+	+	+	
anomal evertierte Lobuli	+			+	+	
Hals:kurz	+	+	+	+	+	+
Hautüberschuß	+	+			+	
Thorax:lang,schmal	+	+	+	+	+	-
Schultern nach vorn gezogen			+		+	-
Skelettanomalien,Hüftluxation	+		+	+	+	
Genitale:Anomalien	-	-	-	+	-	-
Extremitäten:verkürzte (Ober-)Glieder	+	+	+	+		
Klinodactylie V	+			+		+
Fingerfehlstellungen	+	+		+	+	
Tafel 2c)Fehlbildungen						
Gehirnfehlbildungen	+	+				
Herzfehler	-	+	+	+	+	(+)
Anomalien des Intestinal- und/oder Urogenitaltrakts		+				

5.2.3.4.Zusammenfassung

1.)Cytogenetische Befunde

Bei den 7 bekannten Fällen von voller Trisomie 14 handelt es sich um 2 Nicht-Mosaik-Fälle (MURKEN et al.1970;dieser Fallbericht) und 4 Mosaikfälle (RETHORE et al.1975;MARTIN et al.1977; JOHNSON et al.1979;TURLEAU et al.1980:Isochromosom 14) sowie eine Translokationstrisomie (OPITZ und PALLISTER 1973),die bei der folgenden klinischen Betrachtung wegen der vorliegenden Klinefeltersymptomatik ausgeschlossen wird.Die trisome Zellinie lag bei den Mosaikfällen zu verschiedenen Prozentsätzen vor(Lymphocytenkulturen:41%(10);25%(34);10%(26);8%(13)).Fibroblastenkulturen bestätigten den Mosaikstatus in zwei Fällen (26;13)und den Nicht-Mosaik-Status bei dem Fall von MURKEN et al.1970.Die Bestätigung des Nicht-Mosaik-Status im jetzt vorgestellten Fall durch Fibroblastenkulturen war nicht möglich.

2.)Klinische Befunde

Vier Patienten wurden als Neugeborene beschrieben,zwei als ältere Kinder (2 1/2 und 13 1/2 Jahre).Es handelt sich um 5 Mädchen und 1 Jungen.

2.1.)Schwangerschaft,Geburt,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

Die Geburtsgewichte waren in den Nicht-Mosaik-Fällen von Trisomie 14 bei der Entbindung zum Termin niedrig (2850 bzw. 2410g),während die Kinder mit Mosaiktrisomie normale Geburtsgewichte erreichen konnten.Die Körperlänge und der Kopfumfang bei der Geburt variierten zwischen normalen und niedrigen Werten in den Mosaik- und Nicht-Mosaikfällen.Der Schwangerschaftsverlauf war normal bis auf zwei Fälle von Mosaiktrisomie mit Hydramnionbildung und vaginaler Blutung.Ein Kind mit Nicht-Mosaik-Trisomie 14 und ein Frühgeborenes mit Mosaiktrisomie 14 (34) starben in der Neugeborenenperiode. Beide hatten multiple Fehlbildungen.Ein drittes Kind (26) verstarb nach 3 Monaten aufgrund eines Herzfehlers.Das zweite Kind mit Nicht-Mosaik-Trisomie 14 (16) war im Alter von 7 Jahren noch am Leben und hatte eine schwere statomotorische und geistige Retardierung.Zwei andere Kinder mit Mosaiktrisomie waren noch mit 16 Monaten (13) bzw. 13 1/2 Jahren (10) am Leben und geringer retardiert.

Während bei der Patientin von MURKEN et al.1970 das Knochenalter gegenüber dem Lebensalter fortgeschritten war (5 Jahre bei 2 1/2 Lebensjahren),war es bei der Patientin von JOHNSON et al.1979 verzögert (10 Jahre bei 13 1/2 Lebensjahren).

2.2.)Dysmorphiesyndrom (siehe auch Bildtafel nächste Seite)

Ein konstanter Befund am Schädel ist eine hohe vorgewölbte Stirn. Das Gesicht wird charakterisiert durch seine quadratische Form und breite Wangen.Der am meisten konstante Befund in der Augenregion ist Hypertelorismus.Blepharophimose und Ptosis werden in einzelnen Fällen berichtet.Die Nasenform ist sehr charakteristisch in den Mosaik- und Nicht-Mosaikfällen:eine kurze Nase mit breiter, flacher Nasenwurzel,breiter Spitze,weiten,leicht gebogenen Nasenflügeln,die auf gleicher Höhe wie das Septum ansetzen.Der Nasenboden ist leicht nach vorn oben gerichtet,so daß die eher großen Nasenlöcher bereits in der Frontansicht zu sehen sind.Die Beschreibung der Mundregion variiert (Länge und Vorwölbung der Integumentaloberlippe;Form der Schleimhautlippen);konstante Befunde sind ein Spitzbogengaumen,eine kurze Integumentalunterlippe und Retro-/Mikrogenie.Beide Nicht-Mosaikfälle hatten Fissuren im Gaumenbereich (Gaumenspalte bei der Patientin von MURKEN et al.1970 sowie Uvula bifida im jetzt vorgestellten Fall).Die Ohren sind meistens klein,tief angesetzt und nach hinten verdreht.Der Helixrand ist unregelmäßig geformt und gefaltet.Die Gliederung der anthelicalen Strukturen ist anormal,der untere Teil der Anthelix steht oft vor; der Lobulus ist abnorm evertiert in drei Fällen (16;26;34).

Der Hals ist in allen Fällen kurz und mit überschießender Haut bedeckt.Die Schultern können nach vorn gezogen sein.Der Thorax wird als schmal und lang beschrieben.MURKEN`s Patientin hat eine rudimentäre 13.Rippe,JOHNSON`s Patientin eine Verschmelzung des mittleren Teils der 4.und 5.Rippe.Röntgenuntersuchungen zeigten in einzelnen Fällen einen inkompletten Schluß der Vertebralbogen (16) und Hüftluxation (26;34).An Besonderheiten des Genitales wurden beim einzigen männlichen Patienten,der dazu noch ein Frühgeborenes war,ein kleiner Penis und Scrotum sowie Kryptorchidismus gefunden (34);bis auf einen Uterus septus bicornis bei der vorgestellten Patientin waren die Genitalien der 5 weiblichen Patientinnen unauffällig.Verkürzte Extremitäten (vor allem die Arme) werden in 4 Fällen beobachtet (dieser Fallbericht;16;10;34).Klinodactylie der fünften Finger und abnorme Fingerhaltungen werden in verschiedenen Fällen beschrieben.

Bildtafel 1: Das Gesicht bei voller Trisomie 14

(Nicht-Mosaik- und Mosaikfälle)

Fallbericht: Neugeboren
100% L

Murken et al. 1970: 2½ Jahre
100% L+F

Murken et al.: 7 Jahre
(gleiche Patientin wie links)

Rethoré et al. 1975: 2 Monate
10% L+F

Johnson et al. 1979
13½ Jahre 41% L

Martin et al. 1977
1⅓ Jahr 8% L/3% F

Turkeau et al. 1980:
Neugeboren 25% L

s.o.

Fallbericht: Neugeboren 100% L

Rethoré et al. 1975: 2 Monate 10% L+F

2.3.)Fehlbildungen

Gehirn:Holoprosencephalie und Gyrationsstörung finden sich bei der vorgestellten Patientin,erweiterte Ventrikel bei MURKEN`s Patientin.

Herz:Verschiedene Arten von Herzfehlern wurden bei vier Patienten festgestellt und bei einem fünften vermutet.MURKEN`s Patientin ist die einzige mit normalen cardiologischen Befunden.

Intestinal- und Urogenitaltrakt:Ein Meckel`sches Divertikel, eine große Nebenmilz und Nierencysten wurden bei der hier vorgestellten Patientin entdeckt.

3.)Schlußfolgerung

Die volle Trisomie 14 ist ein Syndrom mit charakteristischen phänotypischen Zügen,die sich sowohl in Nicht-Mosaik- als auch in Mosaikfällen finden. -(Bestätigung der Hypothese 1)-

5.2.4.Partielle Trisomie 14 proximal und distal

Von den in der Literatur genannten 36 Fällen mit partieller Trisomie 14 liegt 29mal die Trisomie eines proximalen Langarmsegments des Chromosoms 14 vor sowie 7mal eine Trisomie distaler Langarmsegmente vor.
Von diesen 36 Fällen mit partieller Trisomie 14 entstanden 5 de novo,der Rest resultiert aus den verschiedensten elterlichen Translokationen und verschiedenen Segregationsweisen, auf die bei den einzelnen Fallberichten und der cytogenetischen Zusammenfassung eingegangen wird.

Wenn Chromosomen experimentell durch Röntgenstrahlen gebrochen werden,so können die Bruchstücke wieder miteinander verschmelzen.Sie können aber keine Fusion mit den Telomeren unzerbrochener Chromosomen eingehen.Daraus läßt sich vermuten,daß das Telomer eine besondere Struktur umfaßt,die eine Anheftung anderer Chromosomen oder Segmente verhindert (80).

So sind in den 31 Translokationen,die zu einer partiellen Trisomie 14 führten,jeweils mehr oder minder große terminale Stükke anderer Chromosomen mitbeteiligt,so daß bei jedem Fall neben der partiellen Trisomie 14 auch Trisomien oder Monosomien für die kurzen Endstücke anderer an der Translokation beteiligter Chromosomen anzunehmen sind.Diese zusätzliche Imbalance sowie verschiedene Segmentlängen von Chromosom 14 können für Abweichungen des dysmorphen Phänotyps verantwortlich gemacht werden (siehe Diskussion).

In den Falldarstellungen werden im Interesse einer knappen Zusammenfassung nur die wesentlichsten klinischen Befunde sowie besonders interessante Ergebnisse aufgeführt;weitere Einzelheiten wie zum Beispiel Angaben zum Geburtsgewicht,Lebensalter usw. können dem sich anschließenden Tabellarium der klinischen Befunde entnommen werden.

5.2.5.Partielle Trisomie 14q proximal

5.2.5.1.Cytogenetische Tabelle (Tafel 3)

5.2.5. Partielle Trisomie 14q proximal, Tafel 3: Cytogenetische Tabelle

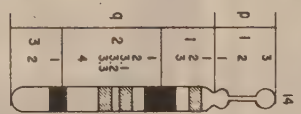
Autoren	Geschlecht	Patienten-Karyotyp	Partielle Trisomie 14	Zusätzliche Trisomie	Monos.	Segregationstyp
1) REISS et al.1972	m	46,XY,t(2;14)(q37;q24)pat/ 47,XY,+der(14),t(2;14)(q37;q24)pat	Mosaiktris. 14pter→q24	Telomer 2q	--	*
2) LO CURTO et al.1976	m	47,XY,+del14(q24)	14pter→q24	--	--	de novo
3) PAJARES et al.1979	w	47,XX,+del14(q24)	14pter→q24	--	--	de novo
4) COTTRALL et al.1981	m	47,XY,+der(14),t(3;14)(p27;q24)mat	14pter→q24	Telomer 3p	--	3:1
5) SHORT et al.1972	m	47,XY,+der(14),t(9;14)(p;q)mat	ca.3/4 14q	Telomer 9p	--	3:1
6) SURANA et al.1974	m	47,XY,+der(14),t(1;14)(q?;q)mat	14q-	Telomer 1q?	--	3:1
7) "	m	"	"	"	"	"
8) RAOUL et al.1975	m	47,XY,+der(14),t(10;14)(p15;q22)mat	14pter→q22	Telomer 10p	--	3:1
9) FAWCETT et al.1975	w	47,XX,+der(14),t(14;20)(q22;q13)mat	14pter→q22	Telomer 20q	--	3:1
10) PENA et al.1976	w	46,XX,-13,+der(14),t(13;14)	14pter→q22	--	13pter→q12	2:2
11) "	w	" (q12;q22)mat	"	"	"	adj.2
12) RAY et al.1979	m	46,XY, "	"	"	"	"
13) YEATMAN und RICCARDI 1976	w	47,XX,+del14(q22)	14pter→q22	--	--	de novo
14) ALLDERDICE et al. 1971	w	47,XX,-6,+der(6),t(6;20)(q;p?), +der(14),t(6;14)(q;q)mat	ca.1/2 14q	Telomer 20p?	--	*
15) MULDAL et al.1973	w	47,XX,+14q-	ca.1/2 14q	--	--	de novo
16) PETERSON et al.1970	w	47,XX,+der(14),t(X;14)(p22;q21)mat	14pter→q21	Telomer Xp	--	3:1
17) TURLEAU et al.1975	m	47,XY,+der(14),t(12;14)(q24;q21)mat	14pter→q21	Telomer 12q	--	3:1
18) SIMPSON und ZELLWEGER 1977	w	47,XX,+der(14),t(3;14)(q29;q21)mat	14pter→q21	Telomer 3q	--	3:1
19) SOUDEK et al.1978	w	47,XX,+der(14),t(8;14)(q24;q21)pat	14pter→q21	Telomer 8q	--	3:1

Tafel 3,Fortsetzung

Autoren	Geschlecht	Patienten-Karyotyp	Partielle Trisomie 14	Zusätzliche Trisomie	Monos.	Segregationstyp
20)MILLER et al.1979	w	47,XX,+der(14),t(9;14)(p24;q21)mat	14pter→q21	Telomer 9p	--	3:1
21) "	w	"	"	"	"	"
22) "	m	47,XY, "	"	"	"	"
23) "	m	" "	"	"	"	"
24)SMITH et al.1980	m	47,XY,+der(14),t(3;14)(p25;q21)mat	14pter→q21	3pter→p25	--	3:1
25)DALLAPICCOLA et al1979	m	47,XY,+der(14),t(10;14)(p15.2;q13)pat	14pter→q13	Telomer 10p	--	*
26)COCO und PENCHASZADEH 1977	w	47,XX,-2,+del(2),+der(14),t(2;14)(q12;13)mat	14pter→q13	--	--	*
27)LAURENT et al.1973	w	46,XX,-21,+der(14),t(14;21)(q12;q22)pat	14pter→q12	-- 21pter→q21		2:2 adj.2
28)FRYNS et al.1974	w	47,XX,+der(14),t(14;19)(q;q)mat	kurzes 14q-	Telomer 19q	--	3:1
29)YOUNG et al.1976	w	47,XX,+der(14),t(14;16)(q11;q24)mat	14pter→q11	Telomer 16q	--	3:1

* = Ungewöhnlicher Entstehungsmechanismus

Tafel 3,Fortsetzung



Zur Veranschaulichung der Bandenangaben sei hier noch einmal das Chromosom 14 schematisch dargestellt.

5.2.5.2.Fallberichte

1) REISS et al.1972 (25)

Das Kind eines 26jährigen Vaters portugiesischer Abstammung und einer 21 Jahre alten Amerikanerin mit drei aufeinanderfolgenden Spontanaborten in der Anamnese zeigte folgende Fehlbildungen: Dolichocephalie,Strabismus divergens rechts,nach hinten und unten versetzte Ohren,vergrößerte Nasolabialdistanz,gespaltener weicher Gaumen,Mikrognathie;Hautüberschuß im Nacken im Sinne eines angedeuteten Pterygiums;Beugekontrakturen der 3. und 4.Finger;kleine Fingernägel;kleines Becken;der linke Hoden war nicht palpabel,der rechte war im Leistenkanal tastbar;links Leistenhernie;rektale Stenose;hypoplastische 12.Rippen und Fallot`sche Tetralogie.

REISS et al.1972:Der Propositus im Alter von 2 Wochen: Schmale Lidspalten,vergrößerte Nasolabialdistanz,großer Mund.

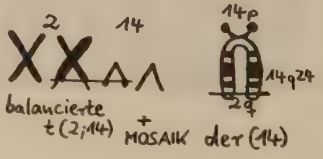
Seitansicht des Patienten: Rückversetzte Ohren,Mikro-Retrogenie.

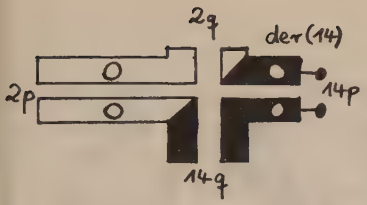
Die Wachstumswerte waren unterhalb der 3.Perzentile;im Alter von 10 Monaten zeigte der Junge den Entwicklungsstand eines 2 Monate alten Kindes.

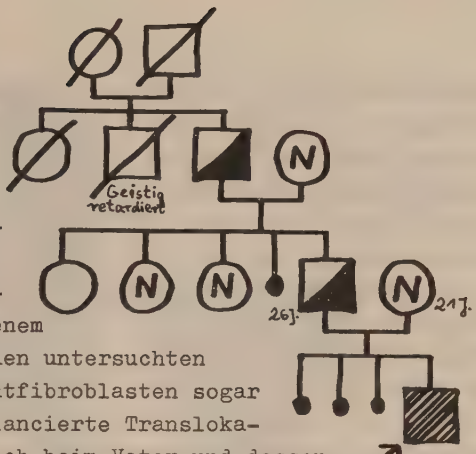
Die cytogenetische Untersuchung (genaue Bandenbestimmung durch GEORGE und FRANCKE 1976) ergab den Karyotyp

46,XY,t(2;14)(q37;q24)pat/47,XY,+der(14),t(2;14)(q37;q24)pat

resultierend in eine Mosaiktrisomie 14pter→cen→14q24 und Trisomie des Telomers 2q bei ansonsten balancierter Translokation t(2;14).

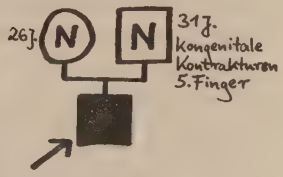






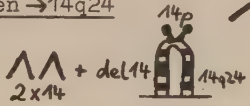
Das Verhältnis der Trisomiezellen zu denen mit einer balancierten Translokation,also ausgeglichenem Chromosomensatz,war bei den untersuchten Lymphocyten 56:43,den Hautfibroblasten sogar 32:2 balancierten.Die balancierte Translokation t(2;14) fand sich auch beim Vater und dessen Vater,während die Mutter des Probanden einen normalen Karyotyp aufwies.

2) LO CURTO et al. 1976 (12)



Bei diesem Fall resultiert die Trisomie 14 nicht aus einer elterlichen balancierten Translokation,sondern das überzählige und somit trisome Stück 14pter →cen →14q24 trat de novo auf.

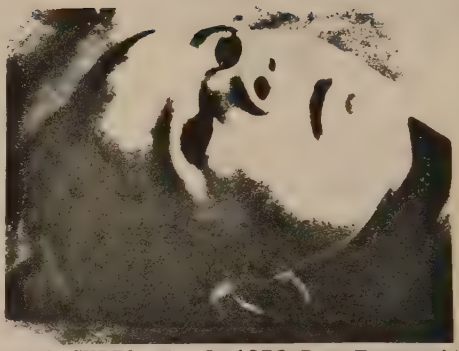
47,XY,+del14(q24) de novo



Das männliche Neugeborene war nach normaler Schwangerschaft und Geburt 2800g schwer;die Mutter war 26 Jahre alt und gesund,der 31jährige Vater hatte kongenitale Kontrakturen beider 5.Finger.Die klinische Untersuchung des Probanden im Alter von 2 Tagen ergab craniofaciale Dysmorphiezeichen wie Mikrophthalmus links,große Ohren,breite Nasenwurzel,"Fischmaul"(der Mund wurde beim Schreien sehr groß),Hypoplasie des Unterkiefers und Spitzbogengaumen.Weiter fanden sich ein kurzer Hals,Nabelhernie,Kryptorchismus,Anomalien an Händen und Füßen wie auffallend dünne Finger mit beidseitigen Kontrakturen der 3.,4. und 5.Finger und Equinovarusstellung beider Füße sowie sehr weit proximal implantierte 2.und 3.Zehen.

LO CURTO et al.1976: Ganzkörperansicht des 1 Monat alten Patienten.

Muskeltonus und der Moro-Reflex waren schwach ausgebildet. Die Röntgenuntersuchung ließ zum damaligen Zeitpunkt ein leicht fortgeschrittenes Knochenalter vermuten; außerdem fehlte der Thymusschatten. Bei der erneuten klinischen Aufnahme wegen einer Candida-albicans-Pneumonie im Alter von 4 Monaten wurde eine verzögerte psychomotorische Entwicklung festgestellt; der Thymusschatten fehlte erneut im Röntgenbild, während das Knochenalter nun dem chronologischen entsprach. Immunologische Untersuchungen der B- und T-Lymphocytenzellreihen sowie die Serumspiegel der Immunglobuline zeigten normale Werte. Das Kind starb an der Bronchopneumonie im Alter von 8 Monaten, eine Autopsie wurde verweigert.

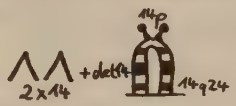


LO CURTO et al. 1976: Der Propositus im Alter von 4 Monaten.

3) PAJARES et al. 1979 (18)

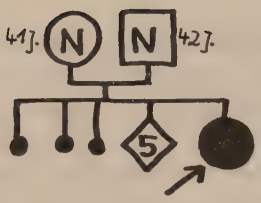
Interessanterweise handelt es sich wie in Fall Nr. 2) um eine de novo entstandene Trisomie eines ebenso großen Segments von Chromosom 14, nämlich 14pter→cen→14q24:

47,XX,+del14(q24) de novo



D-Gruppe-Chromosomen der Proposita mit dem zusätzlichen partiellen Chromosom 14

Der Karyotyp der bei der Geburt 41 und 42 Jahre alten Eltern war normal;die Proposita ist deren 6.Kind;in der Schwangerschaftsanamnese der Mutter finden sich zwei Fehlgeburten und ein toter Fötus.



PAJARES et al.1979:Die Proposita im Alter von 2 Monaten:Beachte die Makrozephalie, die mongoloide Augenstellung und die tief angesetzten Ohren.

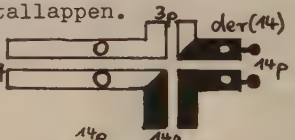
Bei dem mit 4080g und 56cm Länge sehr großen,hypotonen Neugeborenen fanden sich ein Hypertelorismus,leicht mongoloide Augenstellung,tief angesetzte Ohren,Spitzbogengaumen und eine breite Nasenwurzel.Auskultatorisch war ein Systolicum zu hören.Die Urographie stellte eine absteigende Niere mit einem sehr stark gebogenen Ureter dar.

4) COTTRALL et al. 1981 (4)

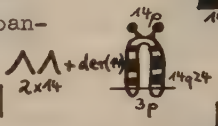
Das fehlgebildete männliche Neugeborene verstarb bereits nach 47 Stunden.Die Geburt hatte in der 40.SSW wegen Wachstumsstillstand eingeleitet werden müssen;die Mutter war 32 Jahre alt;es handelte sich um ihre 1.Schwangerschaft.Das Neugeborene mußte beatmet werden wegen geringer Lungenbelüftung und kollabiertem Rippengewölbe.Eine Urinausscheidung konnte auch mittels Lasix nicht erreicht werden.Das Kind wog 1480g,es war 37cm lang, der Kopfumfang betrug 27,5cm.Die Ohren waren tief angesetzt und deformiert,die Nase klein und flach,der Mund "fischähnlich".Weiter bestanden eine Gaumenspalte

COTTRALL et al.1981:Das Neugeborene;Beschreibung im Text.

mit großem Defekt im harten Gaumen,Hand- und Fußfehlhaltungen. Bei der Autopsie fanden sich hypoplastische Lungen,ein unauffälliges Herz,ein Meckel`sches Divertikel,eine cystisch veränderte linke Niere,die rechte Niere fehlte,die Ureteren waren beidseits angelegt.Der rechte Hoden war im Leistenring,der linke hatte den oberen Rand des Scrotums erreicht.Der Thymus war mit 1g Gewicht klein.Es bestand eine auffällige Gehirndeformität mit völligem Fehlen des Corpus callosum und der Falx cerebri sowie einer Verschmelzung der Frontallappen.

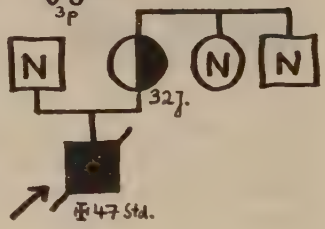


Die Chromosomenuntersuchung erbrachte mittels G-Banden und nach der Entdekkung einer balancierten Translokation t(3;14) bei der Mutter für den Probanden den Karyotyp



47,XY,+der(14),t(3;14)(p27;q24)mat

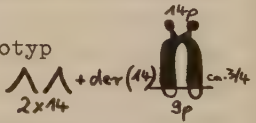
resultierend also in eine partielle Trisomie 14pter→cen→14q24 sowie eine Trisomie für das Telomer 3p. Beim Vater des Kindes,der Schwester und dem Bruder der Mutter fand sich ein normaler Karyotyp.



5) SHORT et al. 1972 (27)

Ein nach 72 Stunden an zunehmender Herz- und Lungeninsuffizienz verstorbenes männliches Neugeborenes wies folgende Fehlbildungen auf:Mikrozephalie,kleine Fontanelle,Mikrophthalmie,Hypotelorismus,tief angesetzte deformierte Ohrmuscheln,gespaltene Zahnleiste,aber intakter Gaumen,hypoplastischer Unterkiefer;kurzer Hals, Faßbrust,Kyphose;der linke Hoden war nicht palpabel;Fingerkontrakturen und Vierfingerfurche;Equinovarus(Klumpfuß-)-Stellung des rechten und Valgusstellung des linken Fußes.Die Autopsie ergab einen Septum-secundum-Defekt des Herzens;Gallenblase und -gang fehlten,sonst fanden sich keine größeren Anomalien.Der Thymus war klein,wog nur 2,59g.

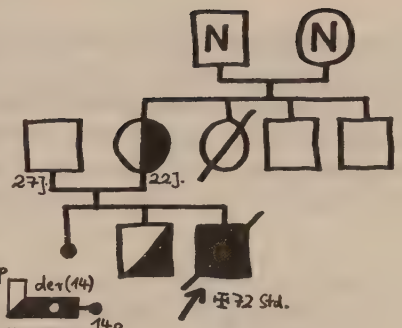
Die cytogenetische Untersuchung zeigte den Karyotyp

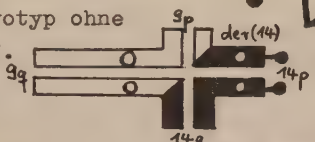


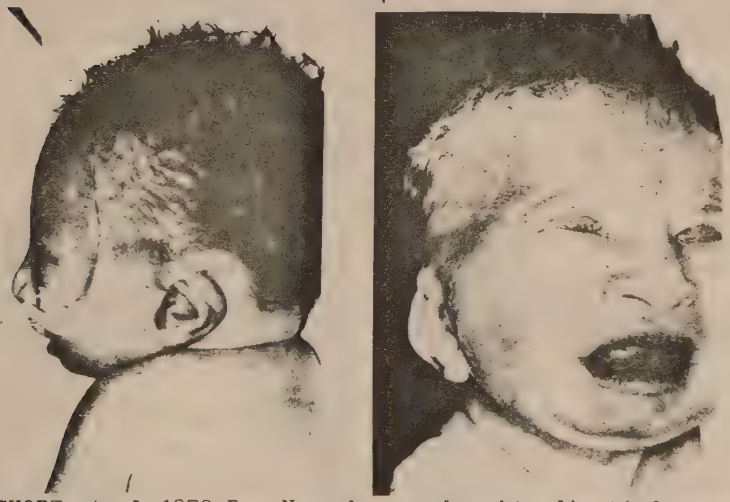
47,XY,+der(14),t(9;14)(p;q)mat

Es liegt eine Trisomie von etwa drei Viertel des Chromosoms 14 sowie des Telomers 9p vor.

Die gleiche Translokation fand sich,allerdings in balanciertem Zustand, bei der Mutter und dem phänotypisch gesunden Bruder des Probanden.Eine 1.Schwangerschaft war mit einem Spontanabort geendet.Die Eltern der Mutter wiesen einen normalen Karyotyp ohne Translokationen auf.



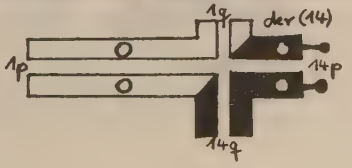




SHORT et al.1972:Das Neugeborene;beachte die tief angesetzten deformierten Ohrmuscheln,den relativ großen Mund,den hypoplastischen Unterkiefer.

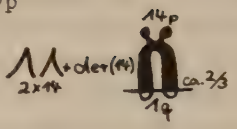
Fälle 6+7) SURANA et al. 1974 (31)

Über drei Generationen hinweg wird innerhalb einer Familie eine Translokation t(1;14) beobachtet,bei der etwa ein Drittel des langen Arms von Chromosom 14 auf einen der Arme des Chromosoms 1 transloziert war.Zwei Schwestern aus dieser Familie,die beide Trägerinnen dieser balancierten Translokation sind,brachten je ein fehlgebildetes Kind zur Welt, bei denen jeweils das Translokationsprodukt nicht mehr balanciert war,sondern eine partielle Trisomie 14 vorlag.

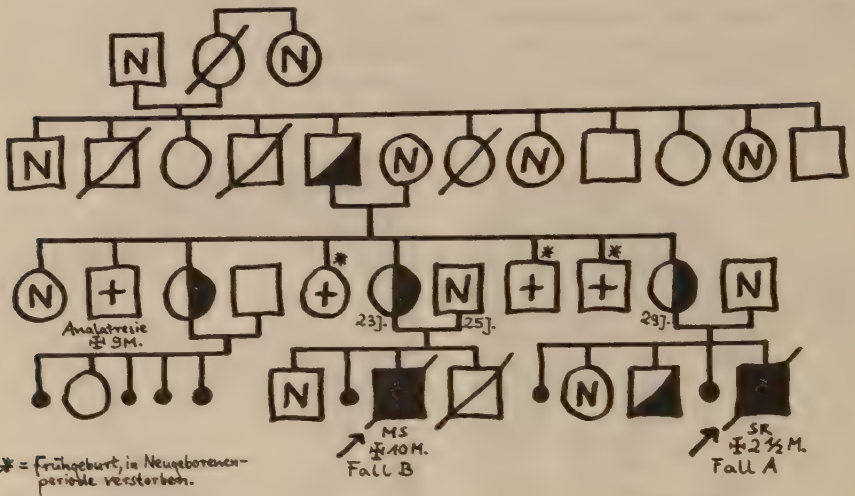


Beide Male zeigte sich der gleiche Karyotyp

47,XY,+der(14),t(1;14)(q?;q)mat

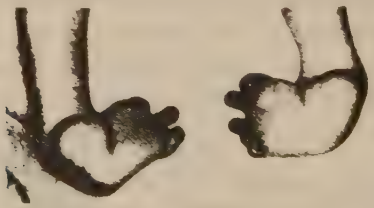


Es liegt also eine Trisomie von etwa zwei Dritteln des Chromosoms 14 sowie eine fragliche Trisomie des Telomers 1q vor.



6) Fall A

Die Mutter dieses Propositus hatte zwei Fehlgeburten in der Anamnese;von ihren zwei phänotypisch gesunden Kindern ist der Junge Translokationsträger.Das Kind mit der partiellen Trisomie 14 zeigte die folgenden klinischen Merkmale: Vorstehende und breite Stirn,tief angesetzte Ohrmuscheln,wobei die linke kleiner als die rechte ist;leichte Mikrophthalmie;Pulmonalstenose und Ventrikel-



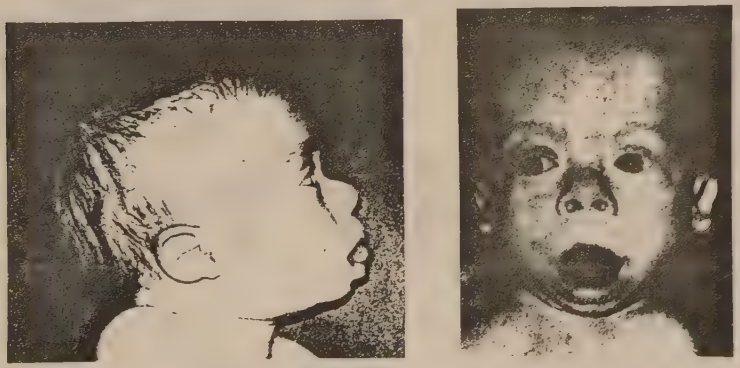
SURANA et al.1974:Patient A: Klumpfüße.

Patient A: Ganzkörperansicht.

septumdefekt;beide Füße in Equinovarusstellung mit abnorm langen zweiten Zehen.Das Kind starb im Alter von 2 1/2 Monaten an einer E.coli-Sepsis.Die Autopsie bestätigte den Herzfehler;außerdem fand sich ein offener Ductus arteriosus zwischen der Pulmonalarterie und der linken A.subclavia,ein sehr frei bewegliches Coecum und eine cerebrale Atrophie.

7) Fall B

Die Mutter dieses Probanden hatte insgesamt 4 Schwangerschaften, einschließlich einem Spontanabort nach 12 Wochen,die zweimal zu normalen Kindern führten.Sie selbst ist das 5. von 9 Geschwistern, von denen 5 leben und gesund sind,3 als Frühgeborene ohne auffällige congenitale Fehlbildungen gleich nach der Geburt starben,und ein Kind wegen einer Anal- oder Rectal-Atresie operiert wurde und im Alter von 9 Monaten verstarb.Der Propositus ist das Kind der 22jährigen Mutter aus der oben vorgestellten Familie und eines 25 Jahre alten Vaters und entsprang einer normalen Schwangerschaft, wobei allerdings das Neugeborene post partum wegen Apnoe beatmet werden mußte.Das Geburtsgewicht betrug 2900g.Es gedieh schlecht (Maße im Alter von 24 Wochen unterhalb der 3.Perzentile).



SURANA et al.1974:Patient B im Alter von 6 Monaten. Beachte den "kretinoiden"Gesichtsausdruck,die vergrößerte Nasolabialdistanz,die tief angesetzten Ohren,die Mikrogenie.

Der Kopf erschien lang im Vergleich zum restlichen Körper und machte einen "kretinoiden" Eindruck mit einer großen vorstehenden Zunge,Mikrognathie und einer weiten,vorstehenden Stirn.Weiter bestand ein Iriskolobom links;der Nasenrücken war eingedrückt; es waren keine Epikanthusfalten festzustellen;die Ohren waren

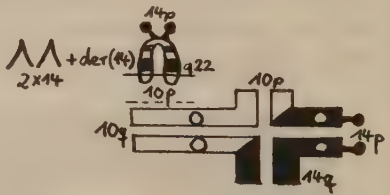
tief angesetzt.Am Abdomen fand sich eine kleine Nabelhernie. Extremitäten und äußeres Genitale erschienen normal.Im Röntgenbild zeigte sich dorsal eine knöcherne Brücke zwischen der linken 4. und 5.Rippe.Das Knochenalter war mit 3 Monaten bei chronologischem Alter von 7 Monaten retardiert.Ein Herzfehler konnte trotz eines Systolicums nicht nachgewiesen werden.Routine-Blut- und Urinuntersuchungen,i.v.Pyelogramm und Cystogramm, EEG und EKG sowie eine Herzkatheteruntersuchung waren unauffällig.Das Kind starb im Alter von 10 Monaten aus unbekannter Ursache,eine Autopsie fand nicht statt.

Beide Fälle (A und B) zeigen also neben einigen gemeinsamen Fehlbildungen auch deutliche Unterschiede im Phänotyp trotz gleicher "familiärer" numerischer und struktureller Chromosomenanomalie.

8) RAOUL et al. 1975 (23)

Der bei der Untersuchung 2 Jahre alte Junge wies folgenden Karyotyp auf:

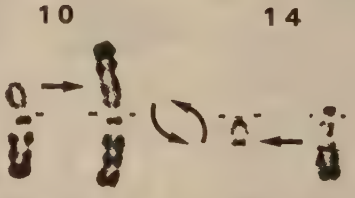
47,XY,+der(14),t(10;14)(p15;q22)mat



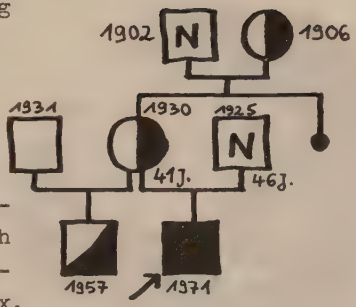
resultierend in eine Trisomie 14pter→cen→14q22 und eine Trisomie des Telomers 10p.

Ausschnitt aus dem Karyotyp des Propositus:Zu 2 normalen Chromosomen 10 und 14 kommt das überzählige Derivat(14) der Translokation t(10;14).

Ausschnitt aus dem Karyotyp der Mutter des Probanden: Man sieht die balancierte Translokation t(10;14),wobei das distale Langarmsegment von 14q auf den kurzen Arm 10p transloziert ist,im Austausch mit dem Telomer10p



Die Mutter,bei der sich (ebenso wie bei ihrer Mutter) die Translokation in balanciertem Zustand fand,war bei der (Früh-) Geburt im 7.Schwangerschaftsmonat 41 Jahre alt,der Vater 46.



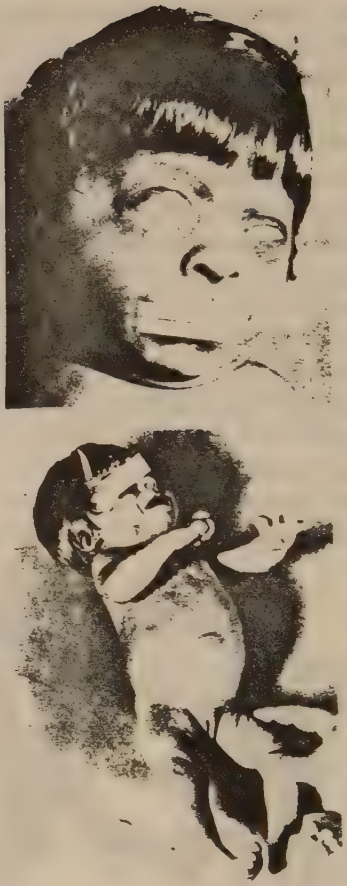
Bei der klinischen Untersuchung des Patienten fanden sich eine abfallende Stirn,kleine,leicht schräge Augenbrauen,kein Epikanthus,kein Hypertelorismus. Eine Gaumenspalte wurde operativ behoben.Der Mund wirkte geschlossen klein,geöffnet jedoch groß.Die Ohren waren normal angesetzt;der Hals kurz,Faßthorax, Nabelhernie;beide Hoden waren nicht palpabel.Fehlstellung der unteren Extremität im Sinne einer übermäßigen Abspreizung mit Außenrotation,Füße in Equinovarusstellung.Beidseitige Syndactylie der 2. und 3.Zehen,die kleinen Zehen sind von der 4.Zehe verdeckt.Die Finger sind lang und dünn,mit normalen Nägeln. Man beobachtet eine überzählige Beugefalte über den Ringfingern und eine Klinodactylie der kleinen Finger.

RAOUL et al.1975:Der Propositus im Alter von 18 Monaten.

9) FAWCETT et al. 1975 (6;63)

Das hier vorgestellte weibliche Neugeborene wurde nach einer durch Präeklampsien im letzten Drittel komplizierten Schwangerschaft nach 38 Wochen mit einem Gewicht von 2220g spontan entbunden;es erwies sich jedoch bei einem Apgar von 2 nach 1 Minute und 3 nach 5 Minuten künstliche Beatmung als erforderlich.

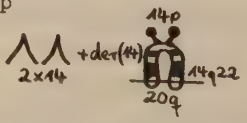
FAWCETT et al.1975:Beachte die quadratische Gesichtsform,die breiten Wangen,die lange vorgewölbte Integumentaloberlippe und das zurückgesetzte Kinn sowie die tief angesetzten,nach hinten verdrehten Ohren der Neugeborenen.



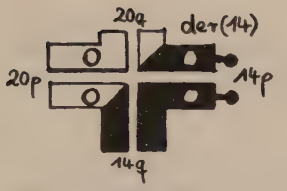
FAWCETT et al.1975:Ganzkörperansicht.Man vermutet verkürzte Oberarme.

Das Kind zeigte eine allgemeine muskuläre Hypertonie,Brachyzephalie,langes feines blondes Haar, tief und hinten angesetzte deformierte Ohrmuscheln,Hypotelorismus, Spitzbogengaumen und Mikrognathie; weiter fanden sich ein kurzer Hals, ein nicht näher bestimmtes Herzgeräusch;vergrößerte Großzehen,Kamptodactylie und Klinodactylie und links eine Vierfingerfurche.
Im weiteren Verlauf traten hin und wieder Akrozyanose und Opistotonus auf.Bei den Röntgenuntersuchungen fanden sich bis auf eine kleine Knochenzyste am rechten Radius keine Auffälligkeiten.
Die Chromosomenanalyse ergab den Karyotyp

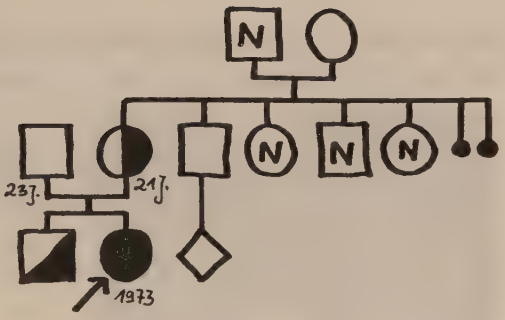
47,XX,+der(14),t(14;20)(q22;q13)mat



resultierend in eine Trisomie 14pter→cen→14q22 und Trisomie fürs Telomer 20q.Die Translokation fand sich in balanciertem Zustand bei der Mutter und dem Bruder der Probandin.

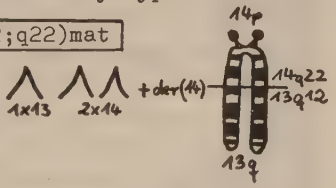


Quadrivalentbildung und Stammbaum der Patientin von FAWCETT et al.1975

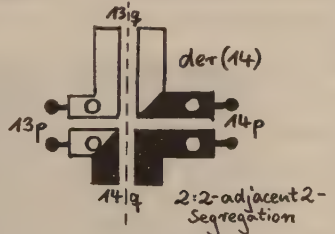


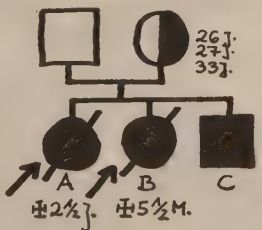
Fälle 10-12) PENA et al. 1976 (19) und RAY et al. 1979 (24)
Bei drei Geschwistern mit multiplen Fehlbildungen,zwei Schwestern und ihrem jüngeren Bruder,alles Kinder nicht verwandter nordamerikanischer Indianer,fand sich jeweils der Karyotyp

46,XX bzw. XY,-13,+der(14),t(13;14)(q12;q22)mat



Es lag also in allen drei Fällen eine Trisomie 14pter→cen→14q22 sowie eine partielle Monosomie 13 vor,wobei der kurze Arm,das Centromer und das proximale Segment des langen Arms bis 13q12 fehlen.

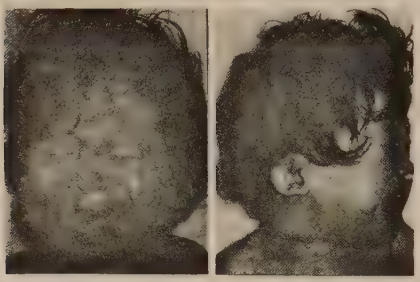




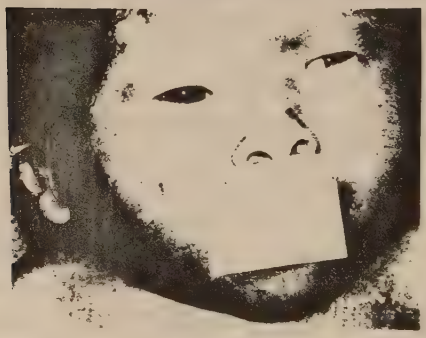
10) Fall A
Bei dem bei der Untersuchung 20 Monate alten,leicht hypertonen indianischen Mädchen waren alle Größenmaße unter der 3.Perzentile.Es zeigte sich ein flacher Hinterkopf,tief angesetzte fehlgebildete Ohren,eine milde Blepharophimose,eine hintere mediane Gaumenspalte und ein kleines Kinn,eine große Nabelhernie,ein auffälliges Grübchen über dem Steißbein,außerdem Kamptodactylie; die zweiten Zehen überlappen beidseits die Großzehen.Das Kind verstarb mit 2 1/2 Jahren an einer schweren Pneumonie,die sich aus einer Aspiration entwickelt hatte.Die Autopsie zeigte ein normales Herz.

Die Gesichter der drei Geschwister (Schmale Lidspalten entsprechend der indianischen Abstammung!)

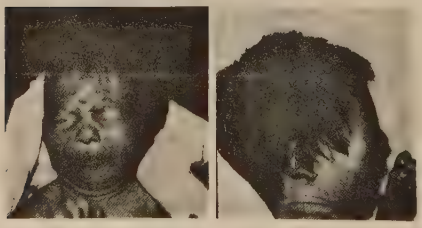
PENA et al.1976/RAY et al.1979



Fall A:
Quadratische Gesichtsform, breite Wangen,tief angesetzte deformierte Ohren,kleine Nase mit flacher Wurzel und breiter Spitze,großer Mund,kleines Kinn,kurzer Hals.



Fall B:
Ins Auge springend die indianisch schmalen Lidspalten. Beachte die breiten Wangen, die tief angesetzten Ohren, die breite flache Nasenwurzel und die kleine Nase.



Fall C:Auffällig die breite Stirn, die kleine Nase mit der breiten Spitze,die lange,vorgewölbte Integumentaloberlippe,der große Mund, die kurze Integumentalunterlippe, die deformierten Ohren,die überschießende Haut am Hals.

Der linke Fuß des Patienten C (RAY et al.1979):Beachte die verschmolzenen 1. und 2.Zehen sowie die Syndactylie der 3. und 4.Zehen.

11) Fall B

Bei der ein Jahr jüngeren Schwester der Probandin A waren ebenfalls die Größenmaße unterhalb der 3.Perzentile;die Ohren waren tief angesetzt,aber ansonsten normal geformt,die Blepharophimose war dagegen schwerer als in Fall A ausgebildet;es fand sich eine mediane Spalte des weichen Gaumens und Mikrognathie,weiter eine Nabelhernie und ein präsakrales Grübchen;eine milde Kamptodactylie.Rezidivierende Infektionen des tieferen Respirationstrakts führten im Alter von 5 1/2 Monaten zum Tode.Bei der Autopsie fand sich ein normales Herz.

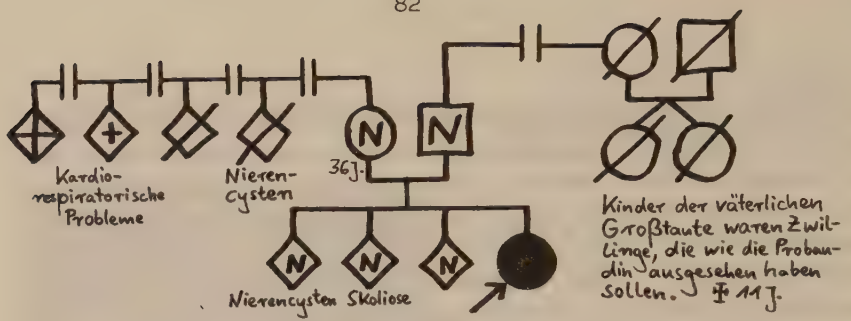
12) Fall C

Die Mutter der beiden oben beschriebenen Schwestern stellte sich in ihrer 3.Schwangerschaft zu spät zur Amniozentese vor;der Verlauf und die Entbindung zum Termin waren ohne Komplikationen,das männliche Neugeborene wies folgende Befunde auf:breite Stirn,rundes flaches Gesicht,zu kleine,einfach geformte Ohren,kleine,breite Nase mit flachem Nasenrücken.Die Lidspalten waren horizontal und schmal,die Augen wirkten klein.Die Zunge war relativ groß, der Gaumen hoch,das Kinn klein,der Hals kurz,Schultern und Brust schmal.Weiter fand sich ein Ventrikelseptumdefekt,eine Leistenhernie rechts,ein vorstehendes präsacrales Grübchen,Finger- und Fußdeformitäten mit Syndactylie (siehe Foto).

13) YEATMAN und RICCARDI 1976 (36)

Es handelt sich um ein 12 Jahre altes Mädchen mit 3 gesunden Geschwistern,das hauptsächlich wegen seiner Entwicklungsverzögerung auffiel. Größe,Gewicht und Kopfumfang waren unterhalb der 3.Perzentile.Ihr Gesichtsausdruck ähnelte dem anderer Familienmitglieder;auffallend waren eine periorbitale Hyperpigmentierung,eine milde Ptosis beidseits, ein kleiner "karpfenähnlicher"Mund, Mikrognathie,vorstehende Lippen, schmale Schultern und eine asymmetrische Brust,allgemeine muskuläre Hypotonie und zeitweise auftretender Nystagmus.

YEATMAN und RICCARDI 1976: Die Proposita mit 12 Jahren.Breite Nasenwurzel, plumpe Spitze,beide Schleimhautlippen breit und evertiert,kurzer Hals,schmale Schultern.



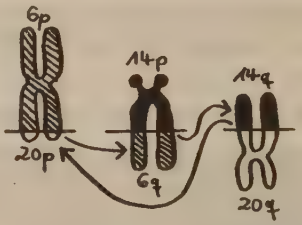
Der Karyotyp der Eltern und Geschwister war normal, bei der Proposita fand sich

47,XX,+del14(q22) de novo

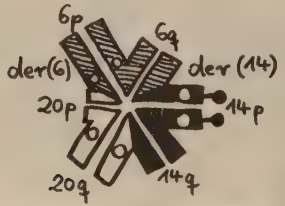
also eine Trisomie
14pter→cen→14q22.

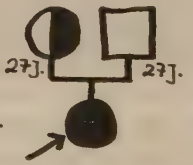
14) ALLDERDICE et al. 1971 (1)

Bei der Mutter eines 4 Jahre alten Mädchens mit physischer und geistiger Retardierung, aber sonst wenigen Anomalien (siehe unten) fanden sich drei Translokationsprodukte in offensichtlich balanciertem Zustand: Die distale Hälfte des langen Arms von 14 war auf 20p, die distale Hälfte des langen Arms von Chromosom 6 auf den langen Arm von 14 sowie vermutlich das Telomer von 20p auf 6q transloziert.



Schematische Darstellung der 3 Translokationsprodukte im balancierten Zustand bei der Mutter der Patientin.

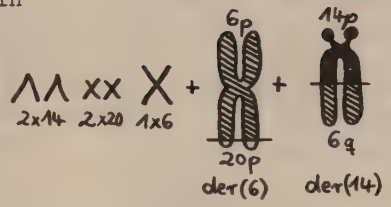




Mittels Autoradiographie und Fluoreszenzfärbung wurde bei der Probandin der folgende unbalancierte Karyotyp festgestellt:

47,XX,-6,+der(6),t(6;20)(q;p?),+der(14),t(6;14)(q;q)mat

Es liegt also bei der Patientin eine Trisomie der proximalen Hälfte des langen Arms von Chromosom 14 sowie vermutlich eine Trisomie des Telomers 20p vor,während das Chromosom 6 durch die beiden Translokationsprodukte ausbalanciert vorhanden ist.



Die Autoren sind überrascht,daß obwohl das Chromosom 14 bei der Probandin bis auf die distale Hälfte des langen Arms trisom vorliegt,offensichtlich relativ geringe Fehlbildungen damit verbunden sind: Kleine,tiefliegende Augen,Hypotelorismus, bilaterale Ptosis,tief angesetzte Ohren,kleines Kinn,Spitzbogengaumen;ein eigenartig schriller Schrei,der nicht von dem bei der Monosomie 5p zu unterscheiden ist.Alle Laboruntersuchungen brachten normale Werte;eines von drei EEG`s zeigte vermutlich epileptiforme Aktivität über der linken Hemisphäre. Herz,Lunge,Abdomen und Genitale waren unauffällig.Fotos liegen nicht vor.Eine diesbezügliche Anfrage blieb unbeantwortet.

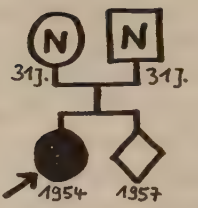
15) MULDAL et al. 1973 (15)

Die 16 Jahre alte Proposita war für ihr Alter körperlich und geistig retardiert.Sie war kleinwüchsig (131cm),mit etwas adipösem Stamm und eher dünnen Extremitäten.Das Gesicht zeigte einen ungewöhnlichen Ausdruck mit einem vergrößerten Abstand der Augenbrauen,einer bräunlichen periorbitalen Pigmentierung, einer breiten Nasenwurzel,tief angesetzten Ohren.Der harte Gaumen war spitzbogenartig geformt,aber nicht gespalten.An der Haut fand sich als Besonderheit ein Pseudoxanthoma elasticum. Weitere Befunde waren eine starke Lumballordose,kurze gebogene 5.Finger bei Hypoplasie der Mittelphalangen,Genua valga an den Beinen,abnorm kurze 4.Zehen beidseits,Hirsutismus der Unterarme. Wegen eines Herzgeräusches wird der Verdacht auf eine congenitale bicuspidale Aortenklappe geäußert,eine Katheteruntersuchung wurde jedoch nicht für gerechtfertigt gehalten.
Während der Karyotyp der bei der Geburt 32 Jahre alten Eltern normal war,fand sich bei der Proposita ein zusätzliches akrozentrisches Chromosom,das mittels Fluoreszenz- und Giemsabanden--färbung als die proximale Hälfte eines Chromosoms 14 identifiziert.Genauere Bandenangaben fehlen in der Publikation.

Der Karyotyp der Patientin:

47,XX,+14q- de novo

Es liegt also eine Trisomie der proximalen Hälfte des langen Arms von Chromosom 14 vor.



MULDAL et al.1973:Die Proposita im Alter von 16 Jahren.Auffällig der eigenartige Gesichtsausdruck mit Hypertelorismus,breiter Nasenwurzel und evertierten Schleimhautlippen.Weiter sieht man die Lendenlordose,die dünnen Extremitäten,die pubertäre Ausbildung der weiblichen Brust,Cubitus valgus.

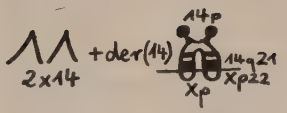
16) PETERSON et al. 1970 (20;63)

Ein 6 Monate altes Mädchen wurde wegen einer schweren Retardierung klinisch untersucht.Es wurden eine hypertone Muskulatur,Mikrozephalie,eine antimongoloide Augenstellung,ein kleiner Mund,eine Ulnardeviation der Hände und fingerähnliche Daumen festgestellt.Ein Pneumoencephalogramm ließ eine cerebrale Atrophie vermuten.Weitere Angaben sowie Fotos fehlen in der Publikation.

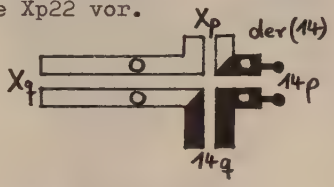
Der Karyotyp wurde 1976 von GEORGE und FRANCKE genauer bestimmt:

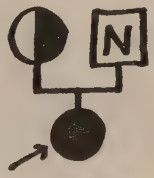
Karyotyp der Probandin:

47,XX,+der(14),t(X;14)(p22;q21)mat



Es liegt also eine Trisomie 14pter→cen→14q21 sowie eine Trisomie für die letzte Kurzarmbande Xp22 vor.

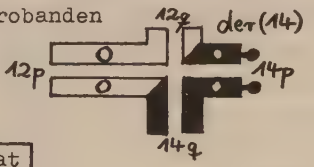




Bei der Mutter fand sich die Translokation in balanciertem Zustand, der Karyotyp des Vaters war unauffällig.

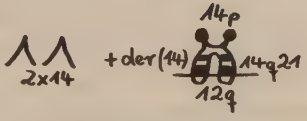
17) TURLEAU et al. 1975 (33)

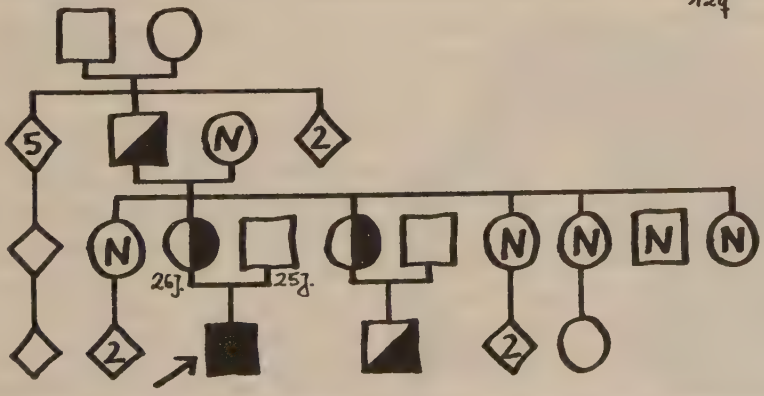
Aus einer über drei Generationen hinweg zu verfolgenden Translokation t(12;14) entsteht beim Probanden eine Translokationstrisomie 14pter→cen→14q21 mit dem Karyotyp



47,XY,+der(14),t(12;14)(q24;q21)mat

Außerdem liegt eine Trisomie für das Telomer 12q vor.





Das Kind einer 26jährigen Mutter, bei der sich die Translokation in balanciertem Zustand fand (ebenso bei dem Vater der Mutter), und eines 25jährigen gesunden Vaters zeigte im Alter von 18 Mo-

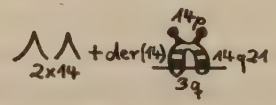
TURLEAU et al.1975:Der Propositus im Alter von 1 1/2 Jahren:Beachte die quadratische Gesichtsform mit den breiten Wangen,die lange,vorgewölbte Integumentaloberlippe,den kurzen Hals.

naten die folgenden Symptome:Psychomotorische und entwicklungsmäßige Retardierung mit einer gewissen Gleichgültigkeit zur Umwelt,bei gutem Hör- und Sehvermögen;im Gesicht ein diskreter Hypotelorismus,eine vorspringende und gekrümmte Nase und eine besondere Mundform (siehe Foto) sowie eine Gaumenspalte.Der Hals ist dick und kurz,der Bauch voluminös und schlaff;es zeigte sich eine allgemeine muskuläre Hypotonie.Die Urographie zeigte eine Schlinge im linken Ureter ohne Stauung der Niere;Untersuchungen von Thorax,Extremitäten und Dermatoglyphen waren unauffällig. Das Knochenalter lag etwas zurück (6 Monate statt 9);weiter fand sich eine ausgeprägte Osteoporose.

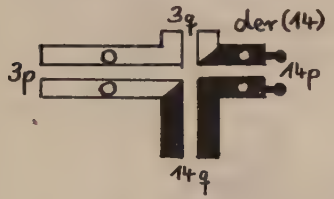
18) SIMPSON und ZELLWEGER 1977 (28)

Auch hier wurde ein Mädchen mit relativ geringen Anomalien erst im Alter von 8 Monaten wegen einer Wachstumsstörung der Klinik vorgestellt.Es werden beschrieben Epikanthusfalten,eine antimongoloide Augenstellung,Ptosis,leichter Hypertelorismus,normal geformte,aber tiefgesetzte Ohren,Spitzbogengaumen und eine Uvula bifida.Der Muskeltonus der oberen Extremitäten war erhöht,die unteren waren dagegen hypoton.Herz,Lunge,Abdomen und äußeres Genitale sowie Labor- und Röntgenuntersuchungen waren unauffällig. Der Karyotyp war

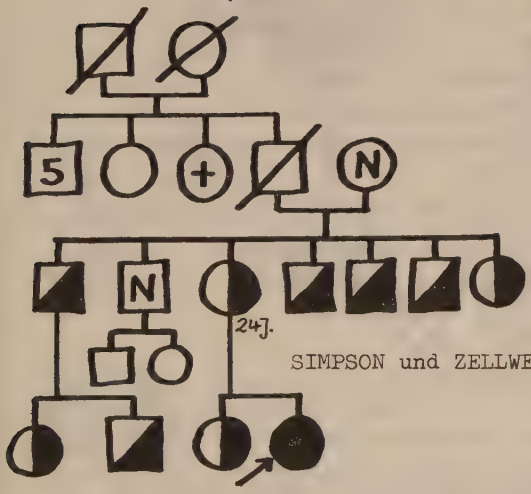
47,XX,+der(14),t(3;14)(q29;q21)mat



Es liegt also eine Trisomie 14pter→cen→14q21 und eine Trisomie des Telomers 3q vor.



SIMPSON und ZELLWEGER 77: Die Probandin im Alter von 14 Monaten. Man erkennt auf dem Foto die Ptosis, die für die Trisomie 14 typische Nase, das lange Philtrum und die Mikrogenie.



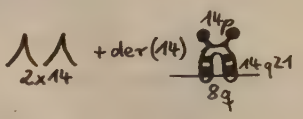
SIMPSON und ZELLWEGER 77: Stammbaum der Familie.

19) SOUDEK et al. 1978 (30) Zum Zeitpunkt der Untersuchung war das vorgestellte Mädchen 4 1/2 Jahre alt. Ihre Körpermaße einschließlich des Kopfumfangs waren unterhalb der 3. Perzentile. Sie konnte weder sprechen noch laufen. Von Zeit zu Zeit litt sie an geringen motorischen Krämpfen bei anomalem EEG. Ihr Gesichtsausdruck wirkte ungewöhnlich mit Hypotelorismus, tief angesetzten, nach hinten verdrehten Ohren; die

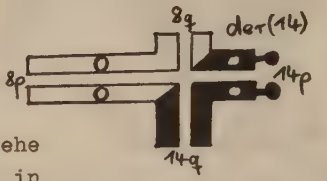
SOUDEK et al. 1978: Die Proposita im Alter von 4 1/2 Jahren. Die tief angesetzten, nach hinten verdrehten Ohren sind nur schlecht zu erkennen.

Mundwinkel waren herabgezogen.Die Daumen waren sehr proximal implantiert;es bestand eine Beugekontraktur beider 5.Finger.
Der Karyotyp der Patientin war

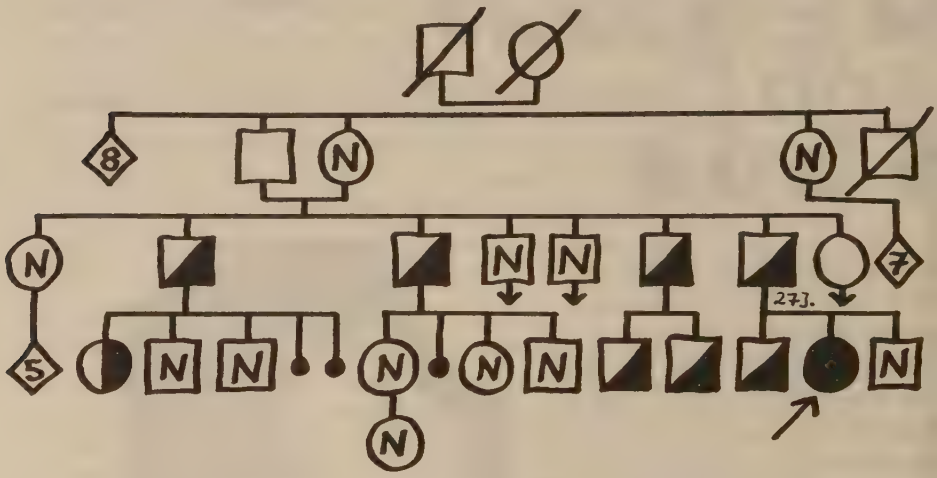
47,XX,+der (14),t(8;14)(q24;q21)pat



resultierend in eine Trisomie 14pter→cen→14q21 sowie Trisomie für die Telomerbande 8q.



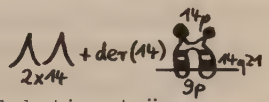
Interessanterweise konnte der cytogenetische Befund durch die Bestimmung der Nucleosid-Phosphorylase (Genlocus auf 14q13;siehe Punkt 2.5.4.2. der Dissertation) in den Erythrozyten der Probandin bestätigt werden:Ihre Aktivität war um 50% größer als bei der Norm.
In der väterlichen Verwandtschaft fand sich die Translokation in balanciertem Zustand bei insgesamt sieben Trägern:



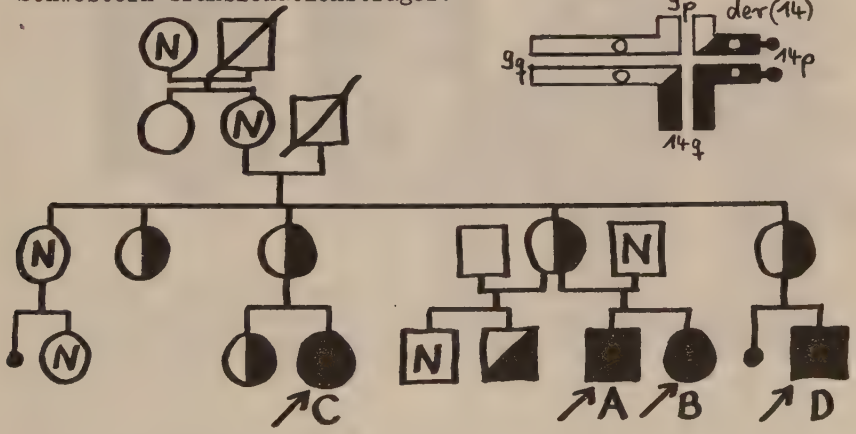
20-23) MILLER et al. 1979 (14)
Drei Schwestern,die alle Trägerinnen der balancierten Translokation t(9;14) sind,gebaren insgesamt vier fehlgebildete Kinder, bei denen das Derivat 14 der Translokation infolge einer 3:1 Segregation zuviel auftrat,und die somit trisom waren für 14pter→cen→14q21 sowie für das Telomer von 9p.

Der Karyotyp der je zwei männlichen und weiblichen Patienten war also:

47,XX bzw. XY,+der(14),t(9;14)(p24;q21)mat



Im Stammbaum der Familie finden sich 6 Translokationsträger. Vermutlich war der verstorbene Vater oder Großvater der drei Schwestern Translokationsträger:



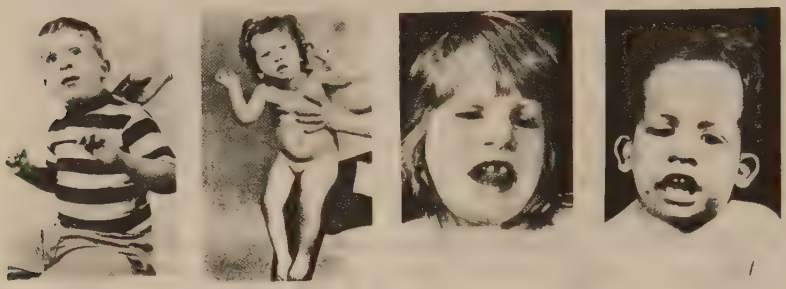
20) Fall A

Das männliche Neugeborene,erstes Kind phänotypisch gesunder Eltern,wog bei der termingemäßen Geburt 2700g und hatte eine Lippen- und Gaumenspalte,eine eigenartige Gesichtsbildung mit breiter,flacher Nase,antimongoloider Augenstellung,einer konkav nach unten gebogenen Oberlippe (siehe Foto unten),eine Nabelhernie und einen auffällig gebogenen 5.Finger.Im Alter von 16 Monaten waren alle Größenmaße unterhalb der 3.Perzentile; auch wurde eine milde spastische Quadriparese festgestellt; außerdem litt der Patient an gelegentlichen tonisch-klonischen generalisierten Krämpfen.Sein Gang war ataktisch,spastisch,oft zur Seite abweichend.

21) Fall B

Hier handelt es sich um die jüngere Schwester des Patienten von Fall A,die nach 37 Schwangerschaftswochen mit einem Gewicht von 1970g zur Welt kam.Sie hatte eine Mikrozephalie,eine partielle mediane Gaumenspalte,kapilläre Hämangiome der Augenlider, eine eigenartige Gesichtsbildung (siehe Foto) mit einem breiten Nasenrücken,einem verkürzten Philtrum und dünnen Lippen,eine

congenital dislozierte rechte Hüfte mit beidseitiger Spastik der Adduktorenmuskeln,eine distale Dysplasie der Zeigefinger sowie ebenfalls gebogene 5.Finger.Aufgrund ihrer subnormalen motorischen und mentalen Fähigkeiten wurde sie in eine geeignete Institution eingewiesen.



A B C D

MILLER et al.1979:Die vier miteinander verwandten Patienten mit der Trisomie des gleichen Segments 14pter→q21 (ohne Altersangaben):Beachte die flache,breite Nase,die antimongoloide Augenstellung,die konkav nach unten gebogene Oberlippe.

22) Fall C

Die Schwester der Mutter der Patienten A und B brachte nach einer normal verlaufenen Schwangerschaft zum Termin ein 2540g schweres Mädchen zur Welt,das in der Folgezeit in seiner Entwicklung stark zurückblieb.Ihr Schädel war oxycephalisch geformt,das Gesicht dysmorph mit Hypotelorismus (im Foto eher ein Strabismus,siehe oben),einem breiten Nasenrücken,einem kurzen Philtrum,einem in den Winkeln nach unten gebogenen Mund, normal plazierten Ohren mit einer einfachen Helix.Der Gaumen war hoch,aber ohne Defekt.Auch hier waren wie bei den Patienten A und B die fünften Finger deutlich gebogen sowie das Endglied der Zeigefinger dysplastisch.Das Herz war offensichtlich unauffällig.Die Röntgenuntersuchung zeigte eine beiderseitige Verschiebung der Radiusköpfchen nach hinten,die gebogenen 5.Finger, 11 Rippenpaare und 4 sternale Segmente sowie ein Pectus excavatum.Die Patientin war allgemein etwas hypoton;mit zwei Jahren traten erstmals generalisierte tonisch-klonische Krämpfe auf.

23) Fall D

Der geistig und körperlich retardierte 30 Monate alte Junge zeigte bei der klinischen Untersuchung eine Gesichtsdysplasie mit Hypotelorismus (im Foto eher ein Strabismus),Epikanthusfal-

ten,einem kurzen Philtrum und einem nach unten konkaven Mund. Der Schädel war oxycephalisch,die Ohren hatten eine einfache Helix.Am Steißbein war ein flaches Grübchen.Auch hier war der 5.Finger eingebogen,dazu kam eine distale Hypoplasie der 1.,2. und 5.Finger mit einer minimal angedeuteten Gewebesyndactylie der 3. und 4.Finger.

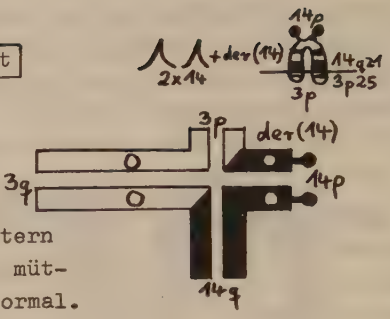
24) SMITH et al. 1980 (29)
Es handelt sich bei dem 18jährigen Jungen um den ältesten bisher beschriebenen Patienten. Bei der termingemäßen Geburt waren die Mutter 39 und der Vater 38 Jahre alt,zwei gesunde Geschwister 9 bzw. 7 1/2 Jahre alt.Außerdem hatte sich zuvor ein Spontanabort ereignet.Von Anfang an gab es Atmungs- und Ernährungsprobleme,das Kind gedieh schlecht.Im Alter von 17 Monaten kam es zum Auftreten von Krampfanfällen,seither erfolgte eine antikonvulsive Therapie.Im Alter von 18 Jahren entsprachen Größe und Gewicht einem 5-7jährigen Kind,der Kopfumfang dem eines zweijährigen.Der Schädel war leicht asymmetrisch.Weiter fanden sich tiefgesetzte Augen,ein flacher Nasenrücken,eine große Nase mit breiter Spitze,ein kleiner "karpfenähnlicher" Mund mit Retrognathie,ein kurzer Hals,hängende Schultern,eine leicht asymmetrische Brust.Die Finger waren schmal,die Daumen tiefangesetzt,die Füße zeigten pes cavus und talipes equinovarus,alle Zehen und Finger waren überstreckbar.Die kleinen Hoden befanden sich im Scrotum,es zeigten sich jedoch noch keine Pubertätszeichen.Routine-Labor-Untersuchungen waren unauffällig,das EEG war abnormal,die Augenuntersuchung erbrachte einen frühen Keratokonus,Hypermetropie und Astigmatismus.
Bei der Mutter des Patienten fand sich bei der cytogenetischen Untersuchung mittels G-,C- und R-Banden eine balancierte Translokation t(3;14).

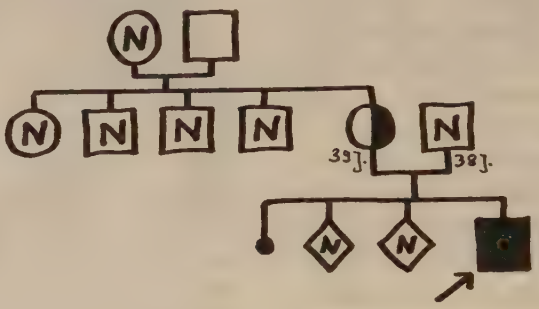
SMITH et al.1980:Der Patient mit 18 Jahren:Auffällig die extreme Wachstumsverzögerung und das Fehlen der pubertären Entwicklung.

Der Karyotyp des Patienten war

47,XY,+der(14),t(3;14)(p25;q21)mat

resultierend in eine Trisomie 14pter→cen→14q21 sowie eine Trisomie für das kurze terminale Segment 3pter→3p25.
Beim Vater,den 2 älteren Geschwistern und der Großmutter sowie 3 Onkeln mütterlicherseits war der Karyotyp normal.

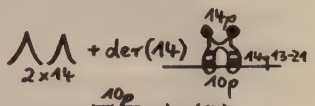




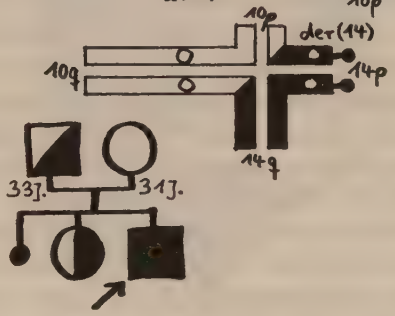
25) DALLAPICCOLA et al. 1979 (5)
Der bei der Untersuchung 8 Jahre alte Junge war das zweite lebendgeborene Kind einer gesunden 31jährigen Mutter und eines 33 Jahre alten Vaters.Zwei vorhergehende Schwangerschaften endeten einmal mit einem Abort im ersten Trimester,die zweite mit der Geburt einer gesunden Tochter.
Die klinische Untersuchung des Probanden im Alter von 4 Wochen ergab Brachycephalie,antimongoloide Lidspalten,flacher Nasenrücken mit runder Nasenspitze und nach vorn zeigende Nasenlöcher, ein langes Philtrum,tief angesetzte und leicht fehlgebildete Ohren,fliehendes Kinn,kurzer Hals mit angedeutetem Pterygium.
Im Alter von 8 Jahren waren Größe und Gewicht im Bereich der 3.Perzentile,der Kopfumfang mit 50cm im Bereich der 10.Perzentile.An klinischen Zeichen wurden weiter ermittelt:vorgewölbte Stirn,Strabismus,dünne Oberlippe,Spitzbogengaumen,Pectus excavatum,Nabel- und Leistenhernien,Kryptorchidismus.Die neurologische Untersuchung erbrachte bis auf einen leichten Hypertonus der unteren Extremitäten im wesentlichen unauffällige Befunde.Es zeigte sich jedoch eine schwere Retardierung der Motorik,Sprachentwick-

lung und der persönlich-sozialen Fähigkeiten.Fotos des Patienten sind der Publikation leider nicht beigefügt.
Der Karyotyp des Probanden war

47,XY,+der(14),t(10;14)(p15.2;q13-21)pat

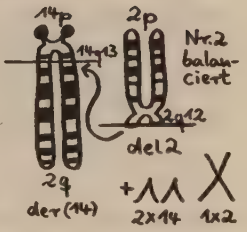


resultierend in eine Trisomie
14pter→cen→14q13
und Trisomie fürs Telomer 10p.
Die Translokation fand sich in balanciertem Zustand beim Vater und der Schwester des Patienten.

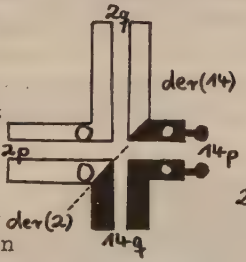


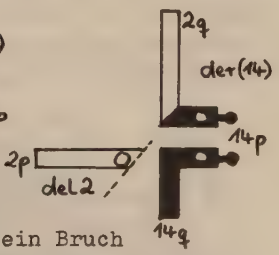
26) COCO und PENCHASZADEH 1977 (3)
Bei einem Mädchen mit verschiedenen kleineren Anomalien und geringer Wachstums- und Entwicklungsverzögerung wurde der folgende Karyotyp gefunden:

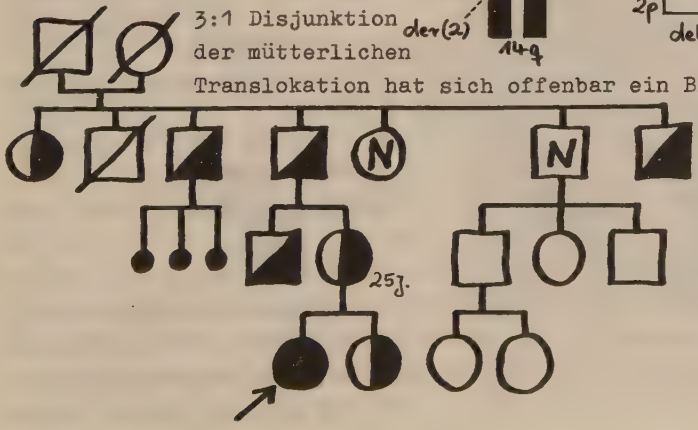
47,XX,-2,+del2,+der(14),t(2;14)(q12;q13)mat



Es liegt also eine Trisomie 14pter→cen→14q13 vor,während das Chromosom 2 durch die Deletion und das Derivat 14 der Translokation t(2;14) ausbalanciert ist.Nach der 3:1 Disjunktion der mütterlichen Translokation hat sich offenbar ein Bruch im Derivat(2) dieser Translokation mit Verlust des distalen Langarms von Chromosom 14 ereignet.







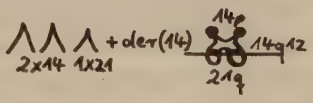
Nach einer normalen Schwangerschaft und Geburt litt das weibliche Neugeborene an einer Aspirationspneumonie und häufigen Spasmen. Wegen einer mäßigen psychomotorischen Entwicklungsverzögerung wurde es im Alter von 1 Jahr klinisch untersucht,wobei Größe und Gewicht der 10.Perzentile,der Kopfumfang der 3.Perzentile entsprachen.Man fand Hypotelorismus,beidseitige Mikrophthalmie,mehr links als rechts ausgeprägt,kleine,leicht deformierte Ohren,einen kleinen Mund mit herabgezogenen Mundwinkeln,Spitzbogengaumen,flache Füße mit vorstehenden Fersen.Die übrigen Untersuchungen,insbesondere der Finger und Zehen sowie des Herzens waren unaufällig.Das Knochenalter entsprach dem chronologischen.Eine augenärztliche Untersuchung stellte hyalinoide Gefäße am Fundus fest.

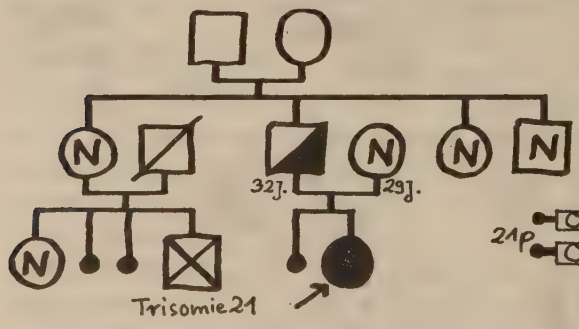
COCO und PENCHASZADEH 1977:Die Probandin im Alter von 3 Jahren (Beschreibung nebenstehend).

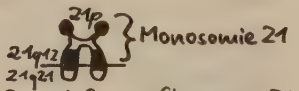
27) LAURENT et al. 1973 (11)

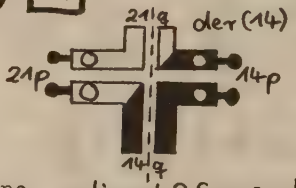
Dieser Fall ist zunächst nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt,da der wesentliche cytogenetische Befund in einer Monosomie für fast das ganze Chromosom 21 besteht (es fehlen die Banden 21pter→21q21),zu der noch eine Trisomie 14pter→cen→14q12 hinzukommt:

46,XX,-21,+der(14),t(14;21)(q12;q22)pat









So lassen sich die aufgetretenen phänotypischen Veränderungen nicht eindeutig allein der partiellen Trisomie 14 zuordnen:Eine fragliche Hemiatrophie der linken Ge-

hirnhälfte mit einer Mikrophthalmie links und einer Kontraktur der rechten Halsmuskulatur könnte auch auf eine intrauterine Fehllage zurückzuführen sein.Außerdem liegt ein allgemein erhöhter Muskeltonus vor.Die Lidspalten sind horizontal,es existiert kein Epikanthus,kein Hypertelorismus,auch die Ohren sind normal,wenn auch der Gehörgang etwas groß erscheint.Die Nasenwurzel ist flach,der Mund groß,der Hals kurz. Es besteht eine Dauerkontraktur der Hände mit einer axialen Abweichung der Zeigefinger,die die anderen Finger bedecken.Die Füße sind konvex geformt.Die Untersuchung des Rumpfs einschließlich des Herzens war unauffällig.

LAURENT et al.1973:Die Probandin im Alter von 1 Monat: Beachte die kurze Nase mit der breiten flachen Nasenwurzel,die infolgedessen vergrößerte Nasolabialdistanz mit dem nur wenig markierten Philtrum,den großen Mund,den kleinen Unterkiefer.

Die Autoren versuchen,diese klinischen Zeichen mit dem cytogenetischen Befund zu korrelieren und merken dabei an,daß die Hypotrophie,die Mikrophthalmie und vor allem die allgemeine Hypertonie aus der partiellen Monosomie 21 resultieren können.Allerdings liegt die Bande 21q22,die sich bei der Trisomie 21 als phänotypisch relevant erwiesen hat,bei diesem Fall balanciert vor.

28) FRYNS et al. 1974 (7)

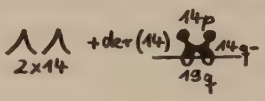
Die 7 Jahre alte Proposita wurde wegen ihrer psychomotorischen Retardierung und wegen häufiger Infektionen des oberen Respirationstrakts klinisch untersucht: Die Größenmaße befanden sich unterhalb der 3.Perzentile. Neben einer Mikrozephalie bestand noch Hypertelorismus,eine breite Nasenwurzel und ein "Fisch-Mund", sowie Spitzbogengaumen.Eine gewisse Stammfettleibigkeit kon-

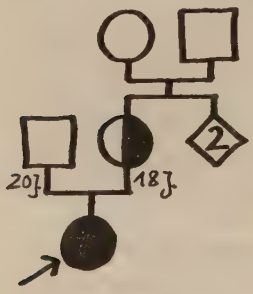
FRYNS et al.1974:Die Proposita im Alter von 7 Jahren (Beschreibung nebenstehend).

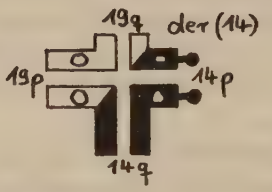
trastierte zu den spindelförmigen Beinen und Fingern.Obwohl das Kind geistig retardiert war,war es sozial ziemlich gut adaptiert. Die biochemischen Routineuntersuchungen,Augenuntersuchung,eine Röntgenaufnahme des Schädels,ein i.v.Pyelogramm sowie ein EEG waren normal.Das Knochenalter entsprach 4,5 Jahren,war folglich retardiert.

Die cytogenetische Untersuchung ergab ein kleines Extrachromosom, das dem Derivat 14 der bei der Mutter gefundenen balancierten Translokation t(14;19) entsprach.Somit war das Kind trisom für den kurzen Arm,das Centromer und ein ganz kurzes Stück des langen Arms von Chromosom 14 und für das Telomer 19q:

47,XX,+der(14),t(14;19)(q;q)mat







29) YOUNG et al. 1976 (37;63)

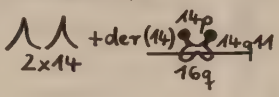
Dieser Fall ist der Vollständigkeit halber hier hinzu gestellt, er weist eine für die Trisomie 14 untypische Krankengeschichte und Symptomatik auf.

Die Proposita wurde erst relativ spät,im Alter von 3 Jahren,wegen ihrer Entwicklungsstörungen klinisch untersucht.Bei ihrer Geburt (Sectio nach 36 Schwangerschaftswochen wegen vorzeitigem Blasensprung) war lediglich eine Craniostenosis der Sagittalnaht festgestellt worden,die in der Folgezeit dreimal operiert wurde. Jetzt entsprachen sowohl die Größenmaße als auch die sozioemotionalen Verhaltensmuster in etwa dem chronologischen Alter,während die Motorik,Sensomotorik und Sprachentwicklung einem 1 1/2 bis 2 Jahre alten Kind entsprachen.Ansonsten zeigte das Kind nur wenig Auffälligkeiten:Scaphocephalie,milder Hypertelorismus und eine sehr milde Eindellung des Nasenrückens.Man fand keine Anomalien an Augen,Ohren,Hals,Stamm mit Genitale und den Extremitäten.

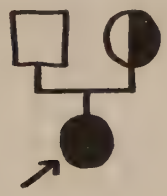
YOUNG et al.1976:Die Proposita im Alter von 3 Jahren:Bis auf die wohl aufgrund der Craniostenose der Sagittalnaht bestehende Scaphalocephalie keine wesentlichen Auffälligkeiten.Facies untypisch für die Trisomie 14.

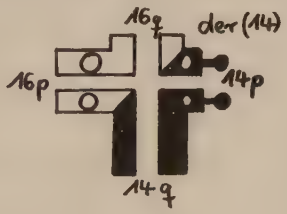
Die cytogenetische Untersuchung erbrachte den Karyotyp

47,XX,+der(14),t(14;16)(q11;q24)mat



also eine Trisomie für das kurze Segment 14pter→cen→14q11 sowie fürs Telomer 16q.





5.2.5.3. Klinische Tabellen

Partielle Trisomie 14 proximal (Tafel 4)

a)Schwangerschaft,Geburtsdaten,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

b)Dysmorphiezeichen

c)Fehlbildungen

5.2.5.3. Partielle Trisomie 14q proximal, Klinische Tabellen (Tafel 4)

a) Schwangerschaft, Geburt, Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

	REISS 72	LO CUR TO 76	PAJA-RES79	COTTR AL 81	SHORT 72	SURA-NA 74	SURA-NA 74	RAOUL 75	FAWCE TT 75	PENA 76	PENA 76	RAY 79	YEATM RIC76	ALLDE RDI71
Alter der Mutter (Jah.)	21	26	41	32	22	29	22	41	21	26	27	33	36	27
Alter des Vaters (Jah.)	26	31	42		27		25	46	23					27
Schwangerschaftskompl.	-	-		+	-	-	-		+	-	-	-	+	-
Entbindung zum Termin	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Geburtsgewicht (g)	2400	2800	4080	1480	2910	2950	2900	(1800)	2220	2600	1800	2250	2700	2600
Geburtslänge (cm)	46	45			42				44,7			44,5	48	
Kopfumfang bei Geburt	33	31,5		27,5	32			32	33			30,5		
Komplizierte Neugeborenenperiode: pp A/Dyspnoe	+			+	+	+	+		+					
(rezid., schwere) Infekte		+				+				+	+		+	+
Ernährungsprobleme	+					+	+	+					+	+
Tonusirre- Hypotonie			+		+								+	(+)
gularitäten: Hypertonie	+								+	+				
Krämpfe, anomales EEG					+				+				+	(+)
Entwicklung: 1 Jahr+älter	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+
Statomotorische Retard.								+		+			+	+
Geistige Retardierung								+		+			+	+
Lebensspanne: Tod 1. Jahr		8 Mo		47 h	72 h	2,5M	10Mo				5,5M			
Tod nach einem Jahr										2,5J				
Kein Tod vermerkt	+		+					+	+			+	+	+
Alter bei der Unters.	Neug.	8 Mo	2 Mo	Neug.	Neug.	2,5M	10Mo	4 J.	6,5M	2,5J	5,5M	Neug.	12J.	4,5J

Tafel 4a)Fortsetzung

	MULDAL 73	TURLEAU 75	SIMPSZEL77	SOUDEK 78	MILLER 79	MIL-LER79	MIL-LER79	MIL-LER79	SMITH 80	DALLAPIC79	COCO+PEN77	LAURENT 73	FRYNS 74	SYN-OPSIS (27Fälle)
Alter der Mutter (Jahre)	31	26	24	25					39	31	25	29	18	27,4
Alter des Vaters (Jahre)	31	25	41	27					38	33	27	32	20	30,2
Schwangerschaftskompl.	-			-	-	(+)	-		-		-	-	(+)	5/21
Entbindung zum Termin	+	+	+	+	+	-	+	+	+		+	+	+	24/26
Geburtsgewicht (g)		2650	2730	2720	2700	(1970)	2540		2330		3300	2100	2200	2680
Geburtslänge (cm)			49			36,5						41		
Kopfumfang bei Geburt			32			31,5						31,5		
Komplizierte Neugborenenperiode: pp A/Dyspnoe		+		+					+		+		-	10/11
(rezid., schwere) Infekte	+												+	8/8
Ernährungsprobleme	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+		17/17
Tonusirregu- Hypotonie		+	(+)				+							6/12
laritäten: Hypertonie			(+)							(+)		+		6/12
Krämpfe, anomales EEG	+			+	+		+		+		+			10/10
Entwicklung: 1Jahr+älter	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	15/27
Statomotor. Retardier.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)		+	16/16
Geistige Retardierung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)		+	16/16
Lebensspanne: Tod 1.Jahr														6/27
Tod nach dem 1.Jahr														1/27
Kein Tod vermerkt	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	20/27
Alter bei der Unters.	16J.	1,5J	1,2J	4,5J	3 J.	Neug.	6 J.	2,5J	18J.	8 J.	3 J.	3 Mo	7 J.	

Tafel 4b) Dysmorphiezeichen

+ = beschrieben
o = auf Foto zu sehen
- = nicht vorhanden

	REISS72	LOCUR76	PAJAR79	COTTR81	SHORT72	SURAN74	SURAN74	RAOUL75	FAWCE75	PENA 76	PENA 76	RAY 79	YEATM76	ALLDE71	MULDA73	TURLE75	SIMPS77	SOUDE78	MILLE79	MILLE79	MILLE79	MILLE79	SMITH80	DALLA79	COCO 77	LAURE73	FRYNS74	SYN-OPSIS (27⅞)
Schädel: hohe, vorgewölbte Stirn		o	o	o	+	+						+			+			o		+	+			+				
Mikrozephalie																												13
Gesicht: quadratisch; breite Wangen	-	+		+	+			+	-	-	-	+	+	(+)	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	18/22
Augen: Hypertelorismus	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	-	+	-	o	o	-	-	o	o	o	o		o	o	-	20/25
Hypotelorismus	o		+				-			-	o		o		+		+?	+?	(o)							o	+	10/18
Antimongoloide Stellung				+?					+?	-	-			+	-	(+)		+						+				8/18
Blepharophimose, Ptosis	-	-				o	o	o				o			-		+		+	o	o	o			+		o	10/12
Mikrophthalmie	+		o	o						+	+		+	+	-		+			+	o					o	+	14/15
Nase: kurze Nase	+	+		+	(+)	+						(+)		+	-								(+)		+	+		10/11
breite, flache Wurzel	o	o	o	+	-		o	o	o	o	o	+	o		-	(o)	o	-	o	-	-	-	-		-	o	-	14/24
plumpe Spitze	o	+	+	+	o		o	o	o	-	o	+	o		+	(o)	o		o	o	o	+	+		o	+	+	23/24
Nasenboden leicht nach vorn oben gerichtet, Nasenlöcher von vorn z.sch.	o	o	o	o	o		o	o	+	o	o	+	o		o	(o)	o		o	+	+	+	+		o	o	o	24
Nasenflügel auf Septumhöhe, Unterrand leicht konkavbogig		o		o	(o)	o	o	o	o	-	o	o	o		o	(o)	o	o	o	o	o	o			(o)	(o)	o	22/23
weiter Interalarabstand	o	o	o	o	o	o	o	o	+		o	o			-	-	-	o										10/13
Mund: lange Integumentaloberlippe	+	o	o		-		o		-	(o)	o	o	-		-	o	(o)		(o)	(o)	o	o			-	o	-	17/22
vorstehende Integument-Oberl.	o	o	o				o	o		o		+			-		o	-	(o)	-	-	-		+	o	(o)	(o)	12/18
dünne invertierte Mucosaoberlippe	o	o	o	o	o		o	+	o	o		+	-		-	o	o	o							+	o	+	9
evertierte Schleimhautunterlippe					o							o	o		o	-	o			o	o				o	o	o	20/22
große Mundöffnung	o	+	o	o	o		o	+	o	o		o			-	+	-				+	o	-		-	+	-	10/11
Spitzbogengaumen		+	+							+			+		+	+								+	+		+	14/19
Gaumenspalte, Uvula bifida	+			+	+						+					+	+	+	+									11/19
																												9/19

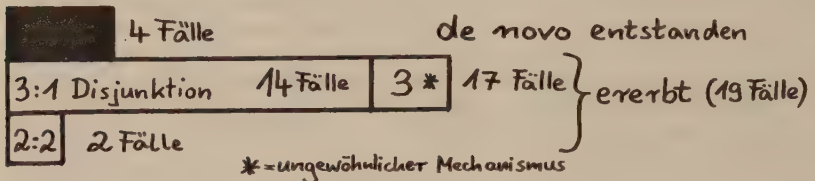
Tafel 4b)Fortsetzung

	REISS72	LOCUR76	PALAR79	COTTR81	SHORT72	SURAN74	RAOUL75	FAWCE75	PENA 76	PENA 76	RAY 79	YEATM76	ALLDE71	MULDA73	TURLE75	SIMPS77	SOUDE78	MILLE79	MILLE79	MILLE79	MILLE79	MILLE79	SMITH80	DALLA79	COCO 77	LAURE73	FRYNS74	SYN-OPSIS (27F.)
Kurze Integumentalunterlippe	o	-	o	o	o	o	-	o	o		o	o		o											o	o	o	18/21
Mandibuläre Mikrognathie	+	+	-		+	o	+	-	+	+	+	+	+	-		o	-	-	-	-	-	o	+	-	o	-	-	16/25
Ohren:kleine Ohrmuscheln	-	-		o	-	+	-	-	o	o	+	-			-	-	-	o	o	-	o			+	-			8/20
tiefangesetzt	o	o	o	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	o	o	-	o		+	(+)	-			20/25
nach hinten verdreht	o		o	+	o	o	o	+	+		o						+											9/11
irregulär gefaltete Helix		o	o	+	+	-	o	+	+	+	o	o			-	-	-				+	+	-	+	+			14/19
anomale Anthelix	-			o		-	+	-	-						o							o	-		-		4/10
anomaler Lobulus	-			o		o	+		o	o					-								-		-		5/9
Hals:kurz		+		o	+		+			+					+	o		+				+	+	o	+		14
Hautüberschuß	+																											2
Stamm:anomale, akzessor. Rippen	+			+			+					+												+				5
Kryptorchismus	+	+		+	+			+																				6/12m
Extremitäten:Fingerfehlhaltungen	+	+		+	+		-	+	+	+	+	+		+	-		+	+	+	+	+			-	+		18
Fußdeformitäten		+		+	+	+	-	+	+	+			(+)	+	-	+						+		(+)	(+)		14
Tafel 4c)Fehlbildungen																												
Gehirnfehlbildungen				+	-	+																						2
Herzfehler	+	-	(+)	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-									-	-		6
Anomalien des Intestinal- und/oder Urogenitaltrakts	+	+		+	+	+																						5
Größe des trisomen Segments ← 14pter	14q24M	14q24	14q24	ca.3/4	14q-	14q-	14q22	14q22	14q22	14q22	14q22	14q22	ca.1/2	ca.1/2	14q21	14q21	14q21	14q21	14q21	14q21	14q21	14q21	14q13	14q13	14q12	kurz		

5.2.5.4. Zusammenfassung

1.)Cytogenetische Befunde

Aus der Literatur sind 29 Fälle mit partieller Trisomie für proximale Langarmsegmente des Chromosoms 14 bekannt.



Aufschlüsselung der 29 Fälle (in 23 Familien) von proximaler Trisomie 14 (familiäre Fälle nur je einmal gezählt).

4 Fälle davon waren freie partielle Trisomien,die de novo entstanden (LO CURTO et al.1976;PAJARES et al.1979;YEATMAN und RICCARDI 1976;MULDAL et al.1973).Die Bruchpunkte lagen bei diesen Deletionen in den Banden 14q22 bzw. 14q24.
Das Alter der Mutter bei der Geburt reichte von 26 bis 41 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 33,5 Jahren;die Väter waren im Mittel 34,7 Jahre alt (Spanne von 31 bis 42 Jahren).

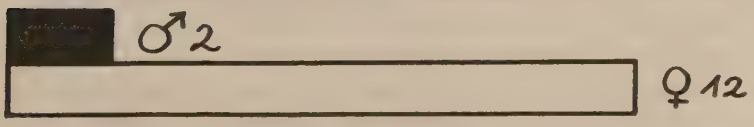
25 Fälle entstanden aus elterlichen reziproken Translokationen (19 Familien).
1)In zwei Familien (4 Patienten) resultierte der unbalancierte Karyotyp nach einer 2:2 Disjunktion und adjacent-2-Segregation (PENA et al.1976;RAY et al.1979;LAURENT et al.1973).Das andere an der Translokation beteiligte Chromosom war in beiden Familien ein akrozentrisches (Chromosom 13 bzw. 21).Die zusätzliche Imbalance war eine Monosomie 13pter→13q12 in der Familie von PENA/RAY,Banden also,die wahrscheinlich kein genetisch informatives Material enthalten (die Bande 13q12,wo der Bruchpunkt lokalisiert ist,liegt neben der variablen Zentromerbande 13q11).Bei der Patientin von LAURENT war die zusätzliche Imbalance eine Monosomie 21pter→21q21,also ein vergleichsweise großes Segment;ein bestimmtes Dysmorphiesyndrom hierfür ist noch nicht bekannt.Das trisome Segment reichte in der Familie von PENA/RAY von 14pter→14q22,bei der Patientin von LAURENT von 14pter→14q12.Bei den Fällen von PENA/RAY war die Mutter Träger der balancierten Translokation und war bei der Geburt ihrer unbalancierten Kinder 26,27 bzw. 33 Jah-

re alt.Im Fall von LAURENT war der Vater,der 32 Jahre alt war, Träger der balancierten Translokation.
2)In 14 Familien (18 Patienten) entstand der unbalancierte Karyotyp nach einer 3:1 Disjunktion (tertiäre Trisomie 14q proximal).Die Bruchpunkte der übrigen an den Translokationen beteiligten Chromosomen lagen bis auf den Fall von SMITH et al.1980, wo die zusätzliche Trisomie das terminale Segment 3pter→3p25 umfaßte,alle in den Telomeren ihrer kurzen oder langen Arme. Eine Unterscheidung zwischen echten terminalen Bruchpunkten und Bruchpunkten innerhalb der Telomerbande war in den Fallberichten nicht möglich.Es ist zu vermuten,daß die zusätzliche Trisomie dieser Segmente einen,wenn überhaupt,nur geringen phänotypischen Effekt hat.

Chromosom-Nummer ↓ / Segment ↓									
1	qter	6		11		16	qter	21	
2		7		12	qter	17		22	
3	qter pter	8	qter	13		18			
4		9	pter pter	14		19	qter	X	pter
5	p25→pter	10		15		20	qter	Y	

Tertiäre Trisomie 14q proximal:Andere an den Translokationen beteiligte Chromosomen mit Angabe der Segmentgröße (18 Fälle in 14 Familien).

In 12 Familien war die Mutter Träger einer balancierten Translokation (16 unbalancierte Kinder).Ihr Alter bei der Entbindung dieser Kinder variierte zwischen 18 und 41 Jahren mit einem Mittelwert von 28,0 Jahren.In 2 Familien (SOUDEK et al.1978;DALLAPICCOLA et al.1979) waren die Väter die Carrier (2 unbalancierte Kinder) und bei der Geburt der Kinder 27 bzw. 33 Jahre alt.



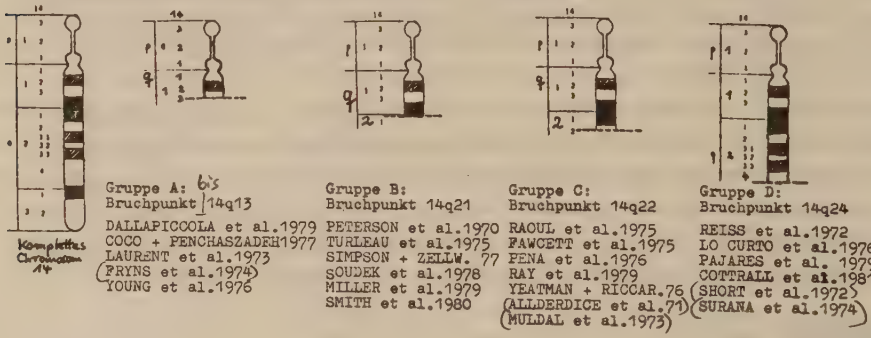
Geschlechtsverhältnis der Carrier bei 3:1 Disjunktion (18 Fälle in 14 Familien).

3)Drei weitere Patienten sind in dieser Analyse eingeschlossen,bei denen die partielle Trisomie 14q proximal nach ungewöhnlichen Mechanismen aus elterlichen Translokationen entstand:

- REISS et al.1972:Das Kind ererbte die balancierte Translokation vom Vater über alternierende Segregation und wurde nach einer postzygotischen Nondisjunktion trisom für das Derivat 14 der Translokation (in 56% der Lymphozyten,94% der Fibroblasten).Mosaik-Karyotyp 46,XY,t(2;14)/47,XY,+der(14),t(2;14).
- COCO und PENCHASZADEH 1977:Über eine 3:1 Disjunktion der mütterlichen Translokation t(2;14)(q12;q13),einem nachfolgenden Bruch im Derivat 2 mit Verlust des Chromosom-14-Anteils entstand eine partielle Trisomie 14pter→q13.
- ALLDERDICE et al.1971:Das Kind ererbte aus einer mütterlichen Translokation t(6;14;20) die Derivate 6 und 14 neben normalen Chromosomen 14 und 20 und war deshalb trisom für etwa die proximale Hälfte von Chromosom 14 (genaue Banden fehlen) sowie für das Telomer 20p.

Bei der sich anschließenden klinischen Betrachtung ist zu beachten,daß die Trisomie 14q proximal jeweils verschieden große Segmentlängen umfaßt.Die 6 Fälle (in 5 Familien) ohne genaue Bandenangaben wurden entsprechend ihrer ungefähren Größenangabe eingeordnet und eingeklammert:

Zusammenstellung entsprechend der Segmentlänge



Gruppe A: bis Bruchpunkt 14q13

DALLAPICCOLA et al.1979
COCO + PENCHASZADEH1977
LAURENT et al.1973
(FRYNS et al.1974)
YOUNG et al.1976

Gruppe B: Bruchpunkt 14q21

PETERSON et al.1970
TURLEAU et al.1975
SIMPSON + ZELLW. 77
SOUDEK et al.1978
MILLER et al.1979
SMITH et al.1980

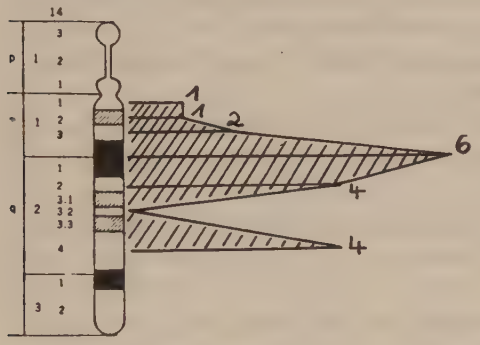
Gruppe C: Bruchpunkt 14q22

RAOUL et al.1975
FAWCETT et al.1975
PENA et al.1976
RAY et al.1979
YEATMAN + RICCAR.76
(ALLDERDICE et al.71)
(MULDAL et al.1973)

Gruppe D: Bruchpunkt 14q24

REISS et al.1972
LO CURTO et al.1976
PAJARES et al. 1979
COTTRALL et al.1981
(SHORT et al.1972)
(SURANA et al.1974)

Bei den 23 Fällen (in 18 Familien) mit genauer Bruchpunktangabe fanden sich die meisten Bruchpunkte in der Mitte des Chromosoms 14:



Trisomie 14q proximal: Graphische Darstellung der Bruchpunktverteilung: Fälle mit genauer Bandenangabe (familiäre nur je einmal berücksichtigt).

2.)Klinische Befunde

Das Geschlechtsverhältnis der 29 in der Literatur genannten Patienten beträgt 16 weibliche zu 13 männlichen.Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung reichte von der Geburt bis 18 Jahre mit einem Durchschnittsalter von 3 3/4 Jahren.

Ausgeschlossen von der weiteren Analyse wurden der Fall von PETERSON et al.1970 wegen fehlender klinischer Informationen sowie der Fall von YOUNG et al.1976.Hier lag nur ein minimales Segment von Chromosom 14 trisom vor (Bruchpunkt in 14q11) und der Phänotyp der Patientin entsprach einem typischen craniofacialen Dysostosesyndrom.

2.1.)Schwangerschaft,Geburt,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung (27 Fälle)

Der Schwangerschaftsverlauf war im wesentlichen unkompliziert. Zwei Kinder wurden vor dem Termin entbunden.Die Geburtsgewichte der zum Termin geborenen Kinder lagen gewöhnlich unter 3000g (durchschnittliches Geburtsgewicht 2680g).Nur eine Patientin hatte ein normales Geburtsgewicht (COCO und PENCHASZADEH 1977: Trisomie für das kurze Segment 14pter→14q13),und eine Patientin (6.Schwangerschaft,fortgeschrittenes elterliches Alter) hatte mit 4080g ein erhöhtes Geburtsgewicht (PAJARES et al.1979:de

novo Trisomie 14pter→14q24).Die Geburtslängen (in 7 von 9 informativen Fallberichten) und der Kopfumfang (7/10) lagen alle unter dem Normbereich für das jeweilige Schwangerschaftsalter. Die Neugeborenenperiode wurde durch Atmungsprobleme in 10 Fällen kompliziert,Ernährungsschwierigkeiten traten bei 17 Kindern auf,8 Patienten litten unter schweren und/oder rezidivierenden Infekten vor allem der Atemwege.
Tonusirregularitäten wurden in 12 Fällen beobachtet (je 6 Patienten mit Hypo- bzw. Hypertonie).Krämpfe traten bei 10 Kindern auf.
6 Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres.Sie gehörten zu der Gruppe mit der größten Imbalance,nämlich mit einer Trisomie für das Segment 14pter→14q24 (5 von 6 Nicht-Mosaikfällen). Die zwei Schwestern aus dem Fallbericht von PENA et al.1976(Trisomie 14pter→14q22) verstarben mit 5 1/2 Monaten und 2 1/2 Jahren.Todesursache waren Organfehlbildungen sowie schwere Infektionen,meist Pneumonien.
15 Patienten wurden im Alter von 1 Jahr und darüber untersucht. Alle zeigten eine Entwicklungsverzögerung (Wachstums-,statomotorische und geistige Retardierung).Der älteste untersuchte Patient war 18 Jahre alt (SMITH et al.1980:Trisomie 14pter→14q21).
Das Knochenalter war bei drei von fünf diesbezüglich untersuchten Patienten gegenüber dem Lebensalter verzögert (SURANA et al. 1974;TURLEAU et al.1975;FRYNS et al.1974),bei der Patientin von COCO und PENCHASZADEH 1977 entsprach es dem chronologischen Alter,bei dem Patienten von LO CURTO et al.1976 bestand anfangs der Verdacht auf ein fortgeschrittenes Knochenalter,welches bei einer späteren Untersuchung dem Lebensalter entsprach.

2.2.)Dysmorphiesyndrom (siehe auch die folgenden Bildtafeln)
Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 11 Patienten zwischen der Geburt und 12 Monaten,10 Kinder wurden im Alter zwischen 1 und 5 Jahren untersucht,6 Kinder waren über 5 Jahre alt.
Die folgenden Dysmorphiezeichen wurden beobachtet:
Schädel:
Mikrozephalie wird in 18 von 22 informativen Fällen angegeben. Bei 13 Patienten war die Stirn relativ hoch und leicht vorgewölbt.

Gesicht:
Bei allen 20 jüngeren Patienten mit informativen Fotographien erkennt man eine quadratische Gesichtsform mit breiten Wangen. Dieses Merkmal scheint bei den älteren Kindern zu verschwinden.
Augen:
Hypertelorismus wurde bei 5 Patienten beschrieben und ist bei weiteren 5 Patienten festzustellen;Hypotelorismus wird auch bei einigen Patienten beschrieben,wobei die fotographische Dokumentation nicht immer überzeugend ist.Eine antimongoloide Augenstellung fand sich in 10 Fällen.Blepharophimose und/oder Ptose wurden in 14 Fallberichten beschrieben und/oder fotographisch dokumentiert.Mikrophthalmie wird in 10 Fällen genannt.
Nase:
Eine kurze Nase wird hauptsächlich bei den jüngeren Patienten (13/15 zwischen Geburt und 3 Jahren) festgestellt,während bei den älteren Kindern die Nase von normaler Länge ist (8/9).Eine breite,flache Nasenwurzel ist ein konstanter Befund (23/24),unabhängig vom Alter des Patienten und der Größe des trisomen Segments.Aus ihr ragt der kurze Nasenrücken relativ spät nach vorn und mündet in eine etwas plumpe Nasenspitze (24/25) mit vor allem bei den Neugeborenen und jüngeren Kindern weitstehenden Nasenflügeln.Der Interalarabstand normalisiert sich bei den älteren Kindern.Die Nasenflügel sind gewöhnlich auf Septumhöhe angesetzt, ihr Unterrand ist leicht konkav gebogen.Der Nasenboden ist leicht nach vorn oben gerichtet,so daß die eher großen Nasenlöcher bereits in der Frontansicht zu sehen sind (22/23).
Mund:
Die Integumentaloberlippe ist oft infolge der kurzen Nase zu lang (12/18),häufig auch vorgewölbt (9/18).Die Mundöffnung ist bei den jüngeren Kindern sehr groß,vor allem wenn sie schreien (14/19).Die Oberlippe hat eine konkave Form,die Mundwinkel sind eher rund und herabgezogen.Die Schleimhautoberlippe ist konstant schmal und invertiert (20/22),die Mucosaunterlippe ist oft etwas breiter und vorgewölbt (10 Fälle).Relativ häufig wurden ein Spitzbogengaumen (11/19) und Gaumenspalten (9/19) gefunden.Eine kurze Integumentalunterlippe (18/21) ist ziemlich konstant auf den Fotographien der Probanden zu sehen,auch wenn sie nicht im Text erwähnt wird.Eine mandibuläre Mikrognathie (=Mikrogenie) fand sich

Bildtafel 2: Das Gesicht bei partieller Trisomie 14q proximal

a) Vorderansichten

Reiss et al. 1972: Neugeboren
14pter→q24 M 56%L 94%F

Raoul et al. 1975:
1½ Jahre 14pter→q22

Turleau et al. 1975:
1½ Jahre 14pter→q21

Short et al. 1972:
Neugeboren ca. ¾ 14q

Miller et al. 1979:
2½ Jahre 14pter→q21

Surana et al. 1974:
6 Monate ca. ⅔ 14q

Laurent et al. 1973:
Neugeboren (1 Monat)
Trisomie 14pter→q12
Monosomie 21pter→q21

Coco und Penchaszadeh
1977: 3 Jahre
14pter→q13

Simpson und Zellweger
1977: 1 Jahr 2 Monate
14pter→q21

Bildtafel 2b) Seitansichten sowie ältere Patienten

Pajares et al.
1979:
2 Monate
14pter→q24

Suraua et al. 1974: 6 Monate ca. ⅔ 14q

Reiss et al. 1972: 2 Wochen
14pter→q24 Mosaik 56%L 94%F

Soudek et al. 1978:
4½ Jahre 14pter→q21

Ältere Patienten:

Miller et al. 1979:
6 Jahre 14pter→q21

Smith et al. 1980:
13 Jahre 14pter→q21

Muldal et al. 1973:
16 Jahre ca. ½ 14q

Fryns et al. 1974:
7 Jahre kurzes 14q

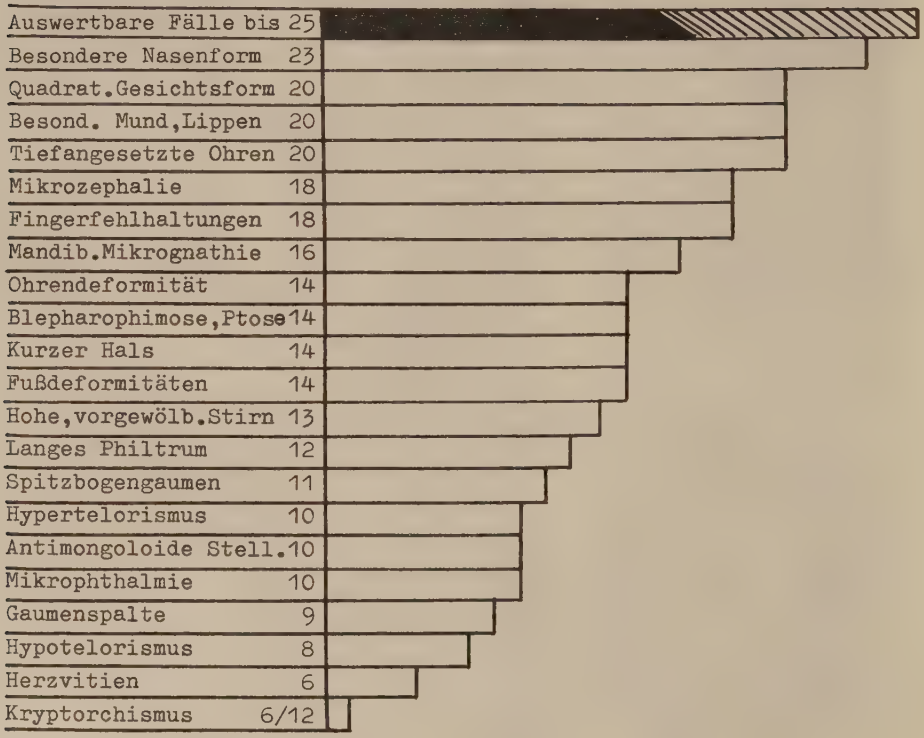
Yeatman und Riccardi 1976:
12 Jahre 14pter→q22

in 16/25 Fällen.In Bezug auf die Ausbildung der Mundregion konnte kein eindeutiger Alterseffekt oder die Abhängigkeit von einer bestimmten trisomen Segmentlänge festgestellt werden.

Ohren:

Ziemlich konstant werden tiefsitzende Ohren genannt (20/25), während nach hinten verdrehte Ohren (9/11) und zu kleine Ohrmuscheln (8/20) weniger oft vorkamen.Die Ohrform,besonders die Ausbildung der Helix,ist in vielen Fällen anomal (14/19).Form und Stellung von Anthelix und Lobulus waren bei den Fallberichten mit ausreichender fotographischer Dokumentation nur selten auffällig verändert.Alle Anomalien im Ohrbereich waren unabhängig vom Alter der Patienten und der Größe des trisomen Segments.

Die häufigsten klinischen Zeichen (Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen) der partiellen Trisomie 14q proximal:



Stamm:
Bei 14 Patienten wird ein kurzer Hals angegeben,bei 2 von ihnen zeigte sich ein angedeutetes Pterygium.Bei 5 Patienten fanden sich anomal geformte,verschmolzene oder akzessorische Rippen. Kryptorchismus wurde bei der Hälfte der männlichen Patienten festgestellt (6/12),während bei den weiblichen keine genitalen Dysplasien genannt werden.
Extremitäten:
Verkürzte Glieder werden in keinem einzigen Fallbericht angegeben;es lassen sich jedoch auf den wenigen Ganzkörperfotographien bei den Patienten von LO CURTO et al.1976 (Trisomie 14pter→q24), PAJARES et al.1979 (Trisomie 14pter→q24),SURANA et al.1974 (Trisomie für 2/3 von 14q) und FAWCETT et al.1975 (Trisomie 14pter→ 14q22) verkürzte Oberarme vermuten.Fingerfehlstellungen mit überlappenden Fingern sowie Beugekontrakturen werden ziemlich häufig beschrieben (18/21),ebenso Fußfehlstellungen und Deformitäten (14/16).Diese Merkmale traten unabhängig von der Länge des trisomen Segments auf,bis auf die verkürzten Oberarme,welche offenbar nur bei der Trisomie 14pter→q24 (Ausnahme FAWCETT et al.75), nicht jedoch bei kürzeren Trisomien zu sehen sind.

2.3.)Fehlbildungen
Gehirn:Bei pathologischen Untersuchungen wurden bei der 1.Patientin von SURANA et al.1974 eine cerebrale Atrophie,bei dem Patienten von COTTRALL et al.1981 eine Aplasie des Corpus callosum und der Falx cerebri sowie die Verschmelzung der Frontallappen festgestellt.Bei beiden Patienten war das trisome Segment sehr groß: ca. 2/3 von 14q bzw. 14pter→q24.Ebenfalls eine cerebrale Atrophie wurde bei der Patientin von PETERSON et al.1970 (14pter→q21) mittels Pneumencephalogramm diagnostiziert.
Herz: Herzvitien wurden bei 6/15 Patienten diagnostiziert,die für mehr als die proximale Hälfte von 14q trisom waren (Bruchpunkt distal von 14q21),während keiner der 11 Patienten mit einer Trisomie eines kleineren proximalen Segments einen Herzfehler aufwies.Folgende Arten von Herzfehlbildungen wurden gefunden:Fallot`sche Tetralogie (REISS et al.1972);Ventrikelseptumdefekt (SURANA et al.1974,zusätzlich Pulmonalklappenstenose und offener Ductus arteriosus;RAY et al.1979);Septum-secundum-Defekt (SHORT et al.

1972).Bei der Patientin von MULDAL et al.1973 bestand der Verdacht auf eine congenitale bicuspidale Aortenklappe,bei der Patientin von PAJARES et al.1979 fand sich ein nicht weiter abgeklärtes Systolicum.

Intestinal- und Urogenitaltrakt:Die folgenden Fehlbildungen traten ebenfalls nur bei Patienten auf,die für mehr als die proximale Hälfte von 14q trisom waren.Bei dem Patienten von SHORT et al.1972 (Trisomie 3/4 14q) fehlten Gallenblase und Gallengänge, bei dem Patienten von COTRALL et al.1981 (Trisomie 14pter→q24) fehlte die rechte Niere,weiter fanden sich eine cystisch veränderte linke Niere und ein Meckel`sches Divertikel.Bei der Patientin von PAJARES et al.1979 (Trisomie 14pter→q24) zeigte das Urogramm eine Senkniere links mit Ureterschleife.Der 1.Patient von SURANA et al.1974 wies ein Coecum mobile auf.Der Patient von REISS et al.1972 hatte eine Rectumstenose.

Immunsystem:Ein verkleinerter Thymus wurde bei den Patienten von COTTRALL et al.1981 und SHORT et al.1972 gefunden.Bei dem Patienten von LO CURTO et al.1976 fehlte der Thymusschatten im Röntgenbild,die Lymphozyten der B- und T-Zellreihe waren aber im Normbereich,die Immunglobuline sogar erhöht.Alle drei Patienten waren mindestens für 3/4 von Chromosom 14q trisom.

3.)Schlußfolgerung

Trisomie 14q proximal stellt ein Syndrom dar mit den charakteristischen phänotypischen Merkmalen der kompletten Trisomie 14 (bei Mosaik- und Nicht-Mosaikfällen).Da die typischen craniofacialen Dysmorphiezeichen sogar schon bei Patienten auftreten,die für ein sehr kurzes proximales Segment von 14q trisom sind (FRYNS et al. 1974;LAURENT et al.1973:Bruchpunkt in 14q12;COCO und PENCHASZADEH 1977:Bruchpunkt in 14q13),ist die Lokalisierung des syndromspezifischen Segments auf einem zentromernahen Teil des langen Arms von Chromosom 14 anzunehmen. (Bestätigung der Hypothese 2)

Verkürzte Gliedmaßen wie bei einigen Patienten mit voller Mosaik- und Nicht-Mosaik-Trisomie 14 werden in keinem einzigen Fallbericht über die Trisomie 14q proximal beschrieben,sind aber auf Ganzkörperfotos von Patienten mit großer proximaler Trisomie 14 zu sehen, so daß die Ursache hierfür auf einem distal gelegenen Segment anzunehmen ist (Siehe Diskussion). (Hypothese 3)

Eine klare Korrelation zwischen der Länge des trisomen Segments und dem Grad der Entwicklungsverzögerung konnte aus den verfügbaren Informationen nicht herausgearbeitet werden.Allerdings wiesen 2 der 4 Patienten mit kurzen trisomen proximalen Segmenten eine eher milde Retardierung auf(FRYNS et al.1974;COCO und PENCHASZADEH 1977).

Demgegenüber ist eine klare Korrelation zwischen der Länge des trisomen Segments und der Häufigkeit von Organfehlbildungen (und infolgedessen verminderter Überlebenschance) festzustellen.

5.2.6. Partielle Trisomie 14q distal, Tafel 5: Cytogenetische Tabelle

Autoren	Geschlecht	Patienten-Karyotyp	Partielle Trisomie 14	Zus. Tris.	Zusätzliche Monosomie	Segregationstyp
1) BRIDGMAN und BUTLER 1980	w	46,XX,-10,+der(10),t(10;14) (p14;q22)	14q22→qter	--	Telomer 10p	de novo
2) PFEIFFER et al.73	w	46,XX,-21,+der(21),t(14;21) (q22or 23;q22)pat	14q22or23→ →qter	--	Telomer 21q	2:2
3) WAHLSTRÖM 1974	m	46,XY,-22,+der(22),t(14;22) (q22 oder 23;q13)pat	14q22or23→ →qter	-- --	Telomer 22q	2:2
4) FRYNS et al.1977	m	46,XY,-11,+der(11),t(11;14) (q25;q23)pat	14q23→qter	--	Telomer 11q	2:2
5) GEORMANEANU et al.1981	m	46,XY,-5,+der(5),ins(5;14) (q13;q23)mat	14q23→qter	--	--	2:2
6) PFEIFFER und KESSEL 1978	w	46,XX,inv(14)(p11;q23)dup mat	14q2400→ →qter	--	Kurzer Arm 14p11→pter	periz.Inv. +part.Dupl.
7) TRUNCA und OPITZ 1977	w	46,XX,inv(14)(p;q24)dup mat	14q3100→ →qter	--	kurzer Arm 14p12→pter	periz.Inv. +part.Dupl.

5.2.6. Partielle Trisomie 14q distal

5.2.6.1. Cytogenetische Tabelle (Tafel 5)

5.2.6.2. Fallberichte (Partielle Trisomie 14q distal)

1) BRIDGMAN und BUTLER 1980 (2)

Das im Alter von 5 Monaten verstorbene Mädchen war nach der 34.Schwangerschaftswoche nach Spontanruptur der Fruchtblase mit einem Gewicht von 2000g entbunden worden.Die 29 Jahre alte jüdische Mutter hatte vorher bereits eine normale Schwangerschaft sowie eine Fehlgeburt gehabt.

Das weibliche Neugeborene hatte eine merkwürdige Gesichtsbildung mit tief sitzenden Ohren,enger linker Lidspalte infolge Ptose bei normalen großen Augen,breitem Nasenrükken,vorstehender Oberlippe.Sonst fanden sich keine äußeren Anomalien.

BRIDGMAN und BUTLER 1980:Die Patientin mit 4 1/2 Monaten: Ptosis links,tiefsitzende Ohren.

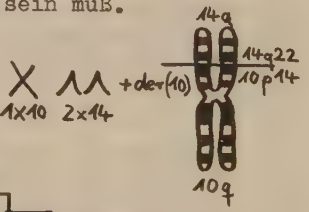
Die Neugeborenenperiode wurde kompliziert durch gehäufte zyanotische Attacken und Krämpfe bei Hypocalcämie;das Mädchen wurde mit 5 Monaten plötzlich im Klinikbett tot aufgefunden.Die Autopsie zeigte eine Fallot`sche Tetralogie;das Gehirn war makroskopisch unauffällig bis auf einige unentwickelt wirkende Gehirnwindungen.Der Thymus wog 9g,die Parathyreoiden konnten trotz gründlicher Suche in verschiedenen Ebenen nicht gefunden werden.

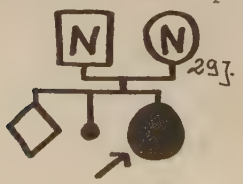
In der G-Banden-Färbung zeigten sich 46 Chromosomen mit einem auffälligen Chromosom 10,dessen kurzer Arm mit einem Bandenmuster verlängert war,welches am ehesten der distalen Hälfte von Chromosom 14 ähnelte.Mit letzter Sicherheit konnte der Befund nicht bestimmt werden,da die Karyotypen der Eltern normal waren, die Translokation also de novo entstanden sein muß.

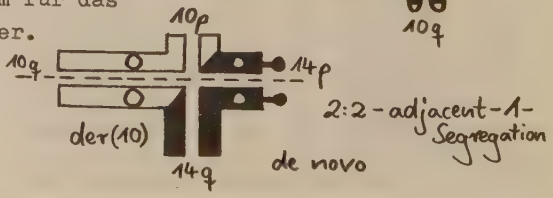
Die Probandin hatte den Karyotyp

46,XX,-10,+der(10),t(10;14)(p14;q22)

war also trisom für das distale Segment 14q22→14qter sowie monosom für das terminale Ende 10p14→10pter.







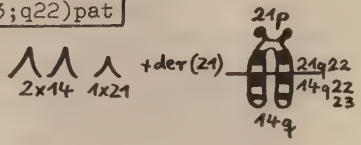
2) PFEIFFER et al. 1973 (21)

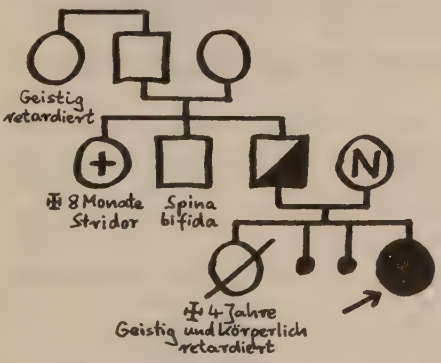
Das einzige lebende Kind türkischer Eltern (die Mutter hatte vorher zwei Fehlgeburten;eine körperlich und geistig retardierte Schwester der Proposita war im Alter von 4 Jahren verstorben) zeigte im Alter von 15 Monaten eine schwere motorische und geistige Entwicklungsverzögerung,wohingegen die Körpermaße innerhalb der Norm waren.Es fand sich eine allgemeine muskuläre Hypotonie,Brachyzephalie,eine antomongoloide Augenstellung und ein kongenitales Glaucom.Außerdem wird vermutet,daß das Kind taub ist.Im EEG traten unspezifische Alterationen der Basisaktivität auf.Das Knochenalter war leicht fortgeschritten.Fehlbildungen an Herz und Nieren wurden nicht bemerkt.Die Publikation enthält leider kein Foto der Patientin.

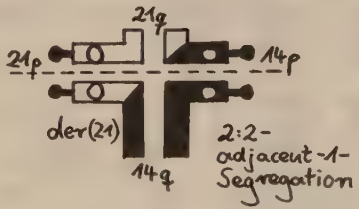
Der Karyotyp war

46,XX,-21,+der(21),t(14;21)(q22 oder 23;q22)pat

resultierend in eine Trisomie 14q22 oder 23→14qter sowie eine Monosomie für das Telomer 21q.





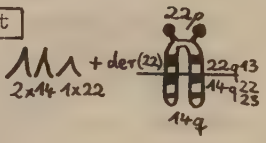


3) WAHLSTRÖM 1974 (35)

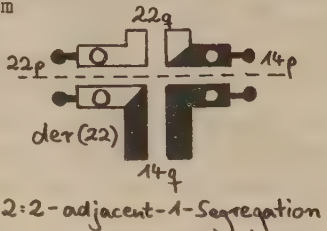
Bei einer phänotypisch und karyotypisch unauffälligen Mutter und einem phänotypisch unauffälligen Vater mit der balancierten Translokation t(14;22) liegt folgende Familienanamnese vor: Die erste Schwangerschaft endete mit einer Totgeburt eines fehlgebildeten Foetus mit Hydronephrose und doppelten Nabelgefäßen. Aus der zweiten,ausgetragenen Schwangerschaft resultierte ein

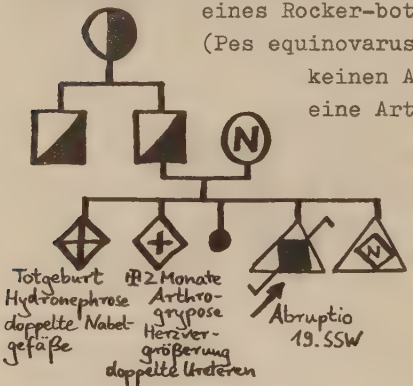
Kind,das deutlich die Zeichen einer Arthrogryposis,eine Herzvergrößerung und verdoppelte Ureteren zeigte und noch im Alter von 2 Monaten verstarb.Weitere klinische Informationen fehlen, eine Chromosomenanalyse war erfolglos.Die 3.Schwangerschaft endete mit einer Fehlgeburt in der 14.Woche.
In der 16.Woche der 4.Schwangerschaft wurde mittels Amniozentese der folgende Karyotyp ermittelt:

46,XY,-22,+der(22),t(14;22)(q22 oder 23;q13)pat



Es lag also eine Trisomie für den distalen Langarmanteil 14q22 oder 23→14qter und vermutlich Monosomie des Telomers 22q vor.
Infolgedessen wurde in der 19.Schwangerschaftswoche eine Abruptio durchgeführt:Bei dem Foetus fand sich eine Nabelhernie,ein anomaler Leberlappen,ein anomaler Lungenlappen,ein kleiner Thymus und Anzeichen für eine Fußdeformität im Sinne eines Rocker-bottom-Typs (Pes equinovarus).Es gab keinen Anhalt für eine Arthrogrypose.Weitere Angaben fehlen.





4) FRYNS et al. 1977 (8)
Das männliche Neugeborene wies die folgenden Symptome auf: Craniale Dysmorphie mit Hypertelorismus,beidseitigem Epikanthus, tiefgesetzten Ohren und Mikrognathie.Ferner fielen auf:ein feiner hoher Schrei,Opisthotonus,Kryptorchismus beidseits,eine Fehlhaltung der Finger beider Hände mit Fehlbildung der Daumen.
Es gedieh kaum und verstarb plötzlich im Alter von 2 1/2 Monaten.

Bei der Autopsie waren alle Organe (insbesondere das Gehirn) makroskopisch normal,bis auf eine Hyperlobulation beider Lungen (4 Lappen links,5 rechts),eine Stenose des Aortenbogens nach dem Abgang der A.subclavia sinistra.Mikroskopisch fanden sich multiple kleine Zysten im Pankreasschwanz,die ein eosinophiles Präzipitat enthielten.Die Ductuli waren dilatiert,die Acinus etwas atrophisch.

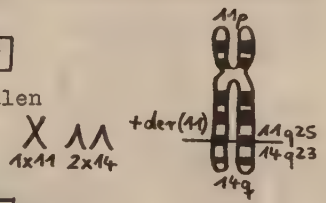
FRYNS et al.1977: Postmortem-Fotografie des Propositus (2 1/2 Monate):Beschreibung im Text, auffällig die verkürzten Arme.

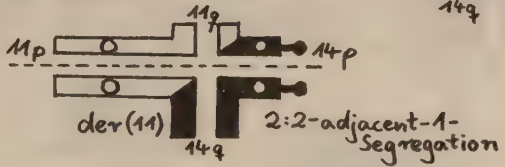
Rechts das Autopsiebild der Hyperlobulation beider Lungen.

Der Karyotyp des Propositus war

46,XY,-11,+der(11),t(11;14)(q25;q23)pat

Es lag also eine Trisomie für den distalen Langarmanteil 14q23→14qter sowie eine Monosomie für das Telomer 11q vor.





5) GEORMANEANU et al. 1981 (9)

Das unreife männliche Neugeborene litt an einer Herzfehlbildung mit Zyanose und verstarb bereits im Alter von 2 Monaten an einer Pneumonie.Es hatte bei der Geburt 1800g gewogen und war 47cm lang gewesen.Als Dysmorphiezeichen werden beschrieben eine

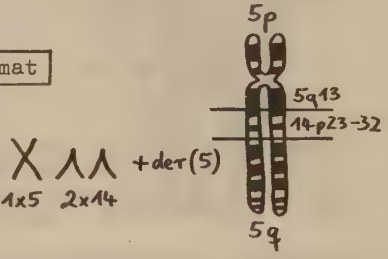
Scaphocephalie,struppige Haare,eine hohe,vorgewölbte Stirn,leicht mongoloide Augenstellung,Exophthalmus und horizontaler Nystagmus, große tiefangesetzte Ohren, ein langes,gut markiertes Philtrum,eine dünne Oberlippe,"hängende" Wangen, ein normaler Gaumen,Mikroretrognathismus,ein sehr kurzer Hals mit überschießenden Hautfalten,gegenüber dem Stamm verkürzte Arme.

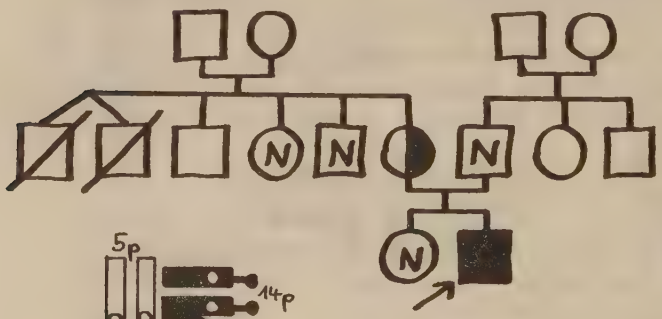
GEORMANEANU et al. 1981:Der Propositus im Alter von 2 Monaten,Beschreibung nebenstehend.

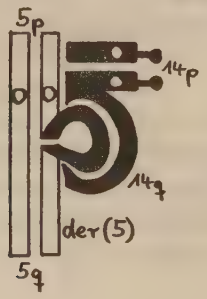
Die Autopsie zeigte zwei wesentliche Anomalien:eine Agenesie des Corpus callosum und einen Truncus arteriosus mit einem Ventrikel- und Vorhofdefekt.
Es fand sich der Karyotyp

46,XY,-5,+der(5),ins(5;14)(q13;q23)mat

resultierend aus einer balancierten mütterlichen Insertion,bei der das distale Ende des Chromosoms 14 bei der Bande 5q13 eingesetzt war.
Das unbalancierte Kind war trisom für 14q23→14qter.







6) PFEIFFER und KESSEL 1978 (22)

Die Proposita ist das 2.Kind gesunder Eltern;die Mutter war bei der Geburt 42 Jahre alt,das Alter des Vaters ist nicht angegeben.Nach unauffälligem Schwangerschaftsverlauf erfolgte die Entbindung zum Termin.Postnatal kam es zu einer Asphyxie, so daß das Neugeborene 16 Wochen lang stationär behandelt werden mußte.Im Alter von 6 Monaten wurden generalisierte Krämpfe beobachtet,das damalige EEG war pathologisch;spätere EEG`s zeigten keine bleibenden Störungen mehr.Mit 22 Monaten konnte das Kind noch immer nicht sitzen,die Kopfkontrolle war wegen einer allgemeinen muskulären Hypotonie unzureichend.Die vordere Fontanelle hatte sich noch nicht geschlossen.

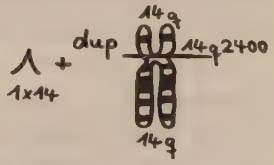
Die Lidspalten erschienen asymmetrisch;es fand sich kein Epikanthus;der Gaumen war ziemlich hoch,die Ohren anomal geformt mit flacher Scapha und vorstehendem Antitragus. Die Finger waren lang,dünn und überstreckbar.Die Röntgenaufnahmen zeigten keine Skelettfehlbildungen.Weiter fand sich kein Anhalt für eine Herzfehlbildung.

Mit 8 Jahren war die Patientin körperlich (Größe 94cm,Gewicht 11,5kg,Mikrozephalie mit 48,5cm Kopfumfang) und geistig retardiert,sie konnte ohne Hilfe weder stehen noch sitzen,auch nicht sprechen.

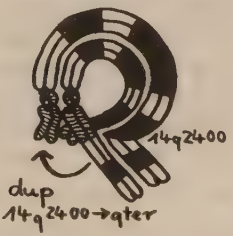
PFEIFFER und KESSEL 1978:Die Proposita mit 8 Jahren.

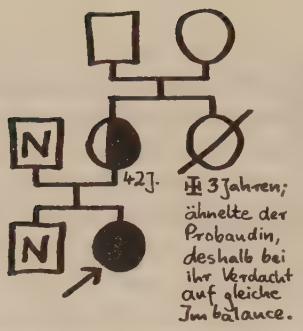
Die Chromosomenuntersuchung mittels 3H-Autoradiographie,G- und Q-Banden erbrachte den Karyotyp

46,XX,inv(14)(p11;q23)dup mat



Das Kind war also durch die Duplikation des distalen Endes von Chromosom 14, welches dann auf den kurzen Arm des homologen Chromosoms 14 transloziert war,trisom für 14q2400→14qter und monosom für 14pter→14p12.





Die pericentrische Inversion in balancierter Form fand sich bei der Mutter der Proposita;Vater und Bruder hatten jeweils einen normalen Karyotyp.Da die Schwester der Mutter,die bereits im Alter von 3 Jahren verstorben war, vom äußeren Erscheinungsbild der Probandin ähnelte,wird der gleiche unbalancierte Karyotyp angenommen und somit vermutet,daß einer der Großeltern mütterlicherseits Träger der balancierten Inversion ist.

7) TRUNCA und OPITZ 1977 (32)

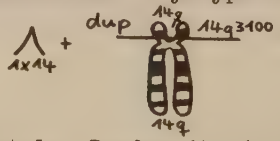
Die Probandin gelangte im Alter von 9 Monaten wegen Wachstumsverzögerung zur klinischen Untersuchung.Die Geburt war zum Termin gewesen,sie war damals 46cm lang und 1920g schwer gewesen; über die Eltern werden keine Angaben gemacht.

An Dysmorphiezeichen werden genannt eine asymmetrische Gesichtsform mit hypoplastischer linker Seite,eine vorgewölbte Stirn,an den Ohren gering differenzierte Helices,gering ausgeprägte Augenbrauen und Wimpern, mongoloid gestellte Lidspalten,eine V-förmige invertierte Oberlippe,ein Spitzbogengaumen,eine breite obere Zahnleiste und Mikrognathie.Ansonsten werden keine weiteren Fehlbildungen beschrieben.Die Patientin konnte mit 3 Jahren 1 Monat noch nicht laufen oder allein essen und nur wenige Worte sagen.

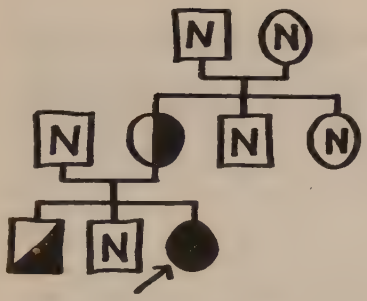
TRUNCA und OPITZ 1977: Die Proposita mit 2 1/2 Jahren,Beschreibung nebenstehend.

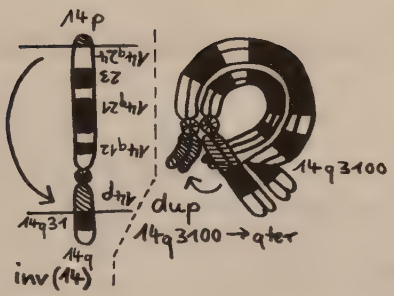
Bei der cytogenetischen Untersuchung fand sich nach den konventionellen Färbemethoden und den Q-Banden der Karyotyp

46,XX,inv(14)(p;q24)dup mat



wobei bei unauffälligem langem Arm des Chromosoms 14 an seinem kurzen Arm sich die duplizierten distalen Banden 14q3100→14qter befanden,dieses Segment also trisom vorliegt.





Bei der Mutter der Patientin war der Karyotyp noch balanciert gewesen,da hier der lange Arm des Chromosoms 14 um die durch die pericentrische Inversion auf den kurzen Arm von 14p verlagerten Banden 14q3100→qter verkürzt war (siehe oben stehendes Schema der Inversion 14).Beim Vater fand sich ein normaler Chromosomensatz.

5.2.6.3. Klinische Tabelle (Tafel 6)

a)Schwangerschaft,Geburtsdaten,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

b)Dysmorphiezeichen

Auf die Erstellung einer Tabelle über die Dysmorphiezeichen bei den Patienten mit Trisomie 14q distal mußte aus folgenden vier Gründen verzichtet werden:

1.)Wegen der geringen Fallzahl mit photographischer Dokumentation.
2.)Wegen der deutlichen Altersunterschiede unter diesen Patienten.
3.)Wegen der jeweils verschieden großen trisomen Segmente.
4.)Wegen der Schwierigkeit,gemeinsame Charakteristika zu formulieren.

c)Fehlbildungen

5.2.6.3. Partielle Trisomie 14q distal, Tafel 6: Klinische Tabelle

	BRIDG MAN80	PFEIF FER73	FRYNS 77	GEORM ANB81	PFEIF KES78	TRUNC OPI77
Alter der Mutter (in Jahren)	29				42	
Alter des Vaters (keine Angaben)						
Schwangerschaftskomplikationen	(+)		-		-	(+)
Entbindung zum Termin	34 SSW		+	-	+	+
Geburtsgewicht (in Gramm)	2000	3660	2500	1800	1830	1920
Geburtslänge (in cm)				47	39	46
Kopfumfang (keine Angaben)						
Komplizierte Neugeborenenperiode: postpartum A-/Dyspnoe	+	+		+	+	
(rezidivierende oder schwere) Infekte	+			+		
Ernährungsprobleme	+		+			+
Tonusirregularitäten: Hypotonie		+			+	
Hypertonie						
Krämpfe, anomales EEG	+				+	
Entwicklung: älter als 1 Jahr		+			+	+
Statomotorische Retardierung		+			+	+
Geistige Retardierung		+			+	+
Lebensspanne: Tod im 1. Jahr	5 Mo		2,5M	2,5M		
Nach einem Jahr verstorben						
Kein Tod angegeben (noch am Leben)		+			+	+
Alter bei der Untersuchung	5 Mo	1,2J	2,5M	2,5M	8 J.	3,5J
Fehlbildungen						
Gehirnfehlbildungen	(-)		-	+		
Herzvitien	+	-	-	+	-	
Lungenanomalien			+			
Anomalien Intestinal/Urogenital	-	-				
Kurze Gliedmaßen			o	+		
Größe des trisomen Segments	14q22→ qter	14q22or 23→qter	14q23→ qter	14q23→ qter	14q2400 →qter	14q3100 →qter

5.2.6.4. Zusammenfassung

1.)Cytogenetische Befunde

Aus der Literatur sind 7 Fälle mit partieller Trisomie für distale Langarmsegmente des Chromosoms 14 bekannt.
Ein Fall entstand de novo über eine adjacent-1-Segregation aus einer Translokation t(10;14),die bei den Eltern (Mutter 29 Jahre alt,Vater ohne Altersangabe) nicht nachgewiesen werden konnte (BRIDGMAN und BUTLER 1980).Es handelt sich dabei um den Fall mit dem größten trisomen distalen Segment,nämlich 14q22→qter,weiter besteht eine Monosomie für das Telomer 10p.

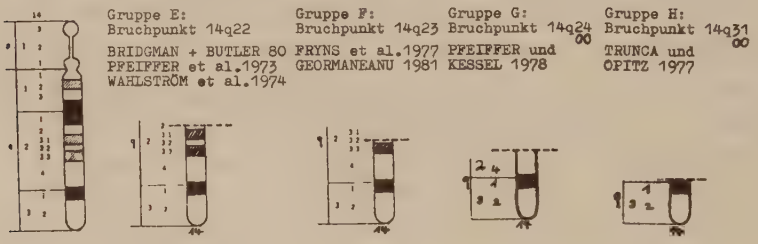
6 Fälle entstanden aus balancierten elterlichen Translokationen.

Dabei handelte es sich in 3 Fällen um übliche reziproke Translokationen mit anderen Chromosomen (Nr.11,21,22),aus der über 2:2 Disjunktion und adjacent-1-Segregation eine Trisomie 14q distal sowie jeweils eine Monosomie für das telomere Ende der anderen beteiligten Chromosomen entstand (PFEIFFER et al.1973; WAHLSTRÖM 1974;FRYNS et al.1977).Der Bruchpunkt lag jeweils in 14q22 oder 14q23.Carrier der balancierten Translokation waren in allen drei Fällen die Väter (ohne Altersangaben).

Den übrigen 3 Fällen liegen ungewöhnliche Mechanismen zugrunde:
GEORMANEANU et al.1981:Die Insertion des distalen Endes von 14q in die Mitte des langen Arms von Chromosom 5 bei der Mutter führte über eine adjacent-1-Segregation und 2:2 Disjunktion zur Trisomie 14q23→qter beim Kind.Das Alter der Mutter bei der Entbindung ist nicht angegeben.
Bei den Fällen von PFEIFFER und KESSEL 1978 und TRUNCA und OPITZ 1977 fand sich jeweils bei den Müttern eine perizentrische Inversion am Chromosom 14,aus der während der Meiose durch Crossingover in der Inversionsschleife eine Duplikation des distalen Endes von 14q erfolgte.Die Kinder waren somit trisom für 14q2400→qter bzw. 14q3100→qter sowie monosom für einen Teil des kurzen Arms von Chromosom 14,dem jedoch offenbar keine phänotypische Bedeutung zukommt.Der mütterliche Carrier war im Fall von PFEIFFER und KESSEL 1978 42 Jahre alt,bei TRUNCA und OPITZ 1977 fehlt die Altersangabe.

Am häufigsten liegt der Bruchpunkt bei den Fällen mit distaler Trisomie 14 in den Banden 14q22 bzw. q23,wobei sich PFEIFFER et al.1973 und WAHLSTRÖM 1974 nicht genau auf eine dieser Banden festlegen.Diese beiden Fallberichte enthalten auch keine Fotographien der Patienten,so daß aus der folgenden Zusammenstellung der Fälle mit partieller Trisomie 14q distal entsprechend der Segmentlänge deutlich zu sehen ist,daß sich in jeder Gruppe nur jeweils ein (in Gruppe F zwei) Fall mit fotographischer Dokumentation befindet.

Zusammenstellung entsprechend der Segmentlänge



2.)Klinische Befunde

Das Geschlechtsverhältnis beträgt 4 weibliche zu 3 männlichen Patienten.Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung reicht von der 19.Schwangerschaftswoche (abortierter Foetus) bis zu 8 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 12 Monaten,wenn man diese beiden Spitzenwerte nicht berücksichtigt.

2.1.)Schwangerschaft,Geburt,Neugeborenenperiode und weitere Entwicklung

Der Schwangerschaftsverlauf war soweit aus den geringen diesbezüglichen Angaben beurteilbar unauffällig.Bei der Patientin von TRUNCA und OPITZ 1977 werden schwache Fetalbewegungen genannt.Drei Kinder wurden zum Termin geboren,bei der Patientin von BRIDGMAN und BUTLER 1980 kam es zu einer Spontanruptur der Fruchtblase in der 34.Schwangerschaftswoche,im Fall von WAHLSTRÖM 1974 erfolgte nach pränataler Diagnostik eine Abruptio in der 19.Schwangerschaftswoche,bei den Patienten von PFEIFFER et al.1973 (Geburtsgewicht 3660g) sowie GEORMANEANU et al.1981 (Geburtsgewicht 1800g) fehlen diesbezügliche Angaben.

Das Geburtsgewicht der drei zum Termin geborenen Kinder war erniedrigt (1830g,1920g,2500g),auch die Körpergröße lag unter der Norm (39cm,46cm).
Die Neugeborenenperiode war durch postpartale Ateminsuffizienz in 4/6 Fällen,Ernährungsschwierigkeiten in 3 Fällen und Infektionen in 2 Fällen kompliziert.Bei 2 Kindern fand sich eine muskuläre Hypotonie,ebenfalls bei 2 Kindern traten Krämpfe auf,die im Fall von BRIDGMAN und BUTLER 1980 auf eine Hypocalcämie bei fehlenden Epithelkörperchen zurückgeführt wurden.
3 der 6 Lebendgeborenen verstarben bereits in den ersten Monaten,bei allen fanden sich Fehlbildungen an Herz oder Lunge.Die chromosomale Imbalance war hierbei relativ groß,nämlich eine Trisomie für 14q22→qter bzw. 14q23→qter.
Die überlebenden drei Kinder waren bei den letzten Untersuchungen 1 1/4 Jahre, 3 1/12 Jahre und 8 Jahre alt,bei keinem wurden Fehlbildungen an den großen Organen gefunden.Es handelt sich dabei um die 2 Fälle mit dem kürzesten trisomen Segment 14q2400→14qter und 14q3100→qter sowie um den Fall von PFEIFFER et al. 1973 (Trisomie 14q22oder23→qter).Bei letzterer Patientin waren im Alter von 15 Monaten die Körpermaße im Normbereich,das Knochenalter leicht fortgeschritten gewesen.
Alle drei überlebenden Kinder fielen durch eine schwere statomotorische und geistige Retardierung auf.

2.2.)Dysmorphiezeichen
Bei 3 Kindern fand die Untersuchung in den ersten Monaten statt, die anderen 3 waren älter als 1 Jahr.
Die Fallberichte von PFEIFFER et al.1973 (ohne fotographische Dokumentation und ausreichende Phänotypbeschreibung) und WAHLSTRÖM 1974 (Foetus,keine Fotos) erlauben keine Phänotypanalyse.
In dieser Zusammenfassung können aus verschiedenen Gründen (s.o.) keine gemeinsamen charakteristischen Merkmale genannt werden; selbst innerhalb der geringen Fallzahl (5) ist der Phänotyp sehr variabel.
Schädel:
Mikrozephalie wird nur bei den Patienten von PFEIFFER und KESSEL 1978 sowie BRIDGMAN und BUTLER 1980 ausdrücklich genannt,die anderen Berichte sind diesbezüglich nicht informativ.Bei PFEIFFER

et al.1973 wird eine Brachyzephalie,bei GEORMANEANU et al.1981 eine Scaphozephalie angegeben.
Die Stirn ist bei 3 von 5 Kindern eher etwas hoch.

Gesicht:
Bei den jungen Patienten von FRYNS et al.1977,GEORMANEANU et al. 1981 ist das Gesicht eher quadratisch geformt mit breiten Wangen, bei der 4 1/2 Monate alten Patientin von BRIDGMAN und BUTLER 1980 und den zwei älteren Kindern(PFEIFFER und KESSEL 1978;TRUNCA und OPITZ 1977) ist das Gesicht eher länglich mit schmalen Wangen(2/3).

Augen:
Ein Hypertelorismus wurde bei einem Patienten beschrieben (FRYNS et al.1977) und ist bei drei weiteren zu sehen;viermal findet sich eine antimongoloide Augenstellung,zweimal wird eine mongoloide genannt (GEORMANEANU et al.1981;TRUNCA und OPITZ 1977).Nur in Einzelfällen werden asymmetrische Lidspalten,Ptosis und Exophthalmus, jedoch keine Mikrophthalmie beschrieben.

Nase:
Die Nasenwurzel ist in 4/5 Fällen eher prominent,ihre Breite verschieden.Ebenso variiert die Länge der Nase von eher kurz (FRYNS et al.1977) bis lang und schmal (PFEIFFER und KESSEL 1978).Die Nasenspitze ist bei den jüngeren Kindern eher plump und breit, bei den älteren eher schmal.Die Nasenlöcher sind bei 4/5 Kindern schon in der Frontansicht zu sehen.

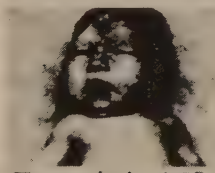
Mund:
Die Integumentaloberlippe variiert entsprechend der Nasenlänge. Die Mucosalippen sind zweimal eher schmal,invertiert (FRYNS et al. 1977;GEORMANEANU et al.1981),zweimal normal geformt (BRIDGMAN und BUTLER 1980;PFEIFFER und KESSEL 1978) und einmal eher evertiert (TRUNCA und OPITZ 1977).Ebenso variieren Mundgröße und Form.Ein Spitzbogengaumen wird zweimal erwähnt,Gaumenspalten wurden nicht gefunden.Bei drei Kindern wird eine mandibuläre Mikrognathie beschrieben.

Ohren:
Über ihre Lage und Form werden nur in Einzelfällen Aussagen gemacht,auch ist ein Teil der vorliegenden Fotos nicht informativ genug.In drei Fällen sind die Ohren zu tief angesetzt,zweimal werden Anomalien der Muschelstrukturen beschrieben.

Bildtafel 3: Das Gesicht bei partieller Trisomie 14q distal

Bridgman und Butler 1980:
4½ Monate 14q22→qter

Germaneau et al. 1981:
2 Monate 14q23→qter



Fryns et al. 1977:
2½ Monate 14q23→qter

Pfeiffer und Kessel 1978:
8 Jahre 14q2400→qter

Trunca und Opitz 1977:
2½ Jahre 14q3100→qter

Ein sehr uneinheitliches Erscheinungsbild; zumindest die letzten beiden Patientinnen sind untypisch für die Trisomie 14.

Stamm:
Der Hals ist bei allen Kindern kurz,zweimal wird ein faltiger Hautüberschuß beschrieben.Skelettanomalien des Thorax werden nicht genannt.Bei den zwei männlichen Lebendgeborenen lagen ein Kryptorchismus sowie relativ kleine männliche Genitalien vor,während bei den vier weiblichen keine Anomalien genannt werden.
Extremitäten:
Bei den zwei Patienten mit Ganzkörperfotographien finden sich wie bei der kompletten Trisomie 14 sowie den großen proximalen Trisomien 14 verkürzte Arme (FRYNS et al.1977;GEORMANEANU et al. 1981),die anderen Autoren machen diesbezüglich keine Aussagen. Fingerfehlhaltungen werden ebenfalls nur bei den genannten zwei Patienten beschrieben.Bei dem Patienten von FRYNS et al.1977 war auch allgemein die Gelenkbeweglichkeit eingeschränkt,während bei der Patientin von PFEIFFER und KESSEL 1978 lange,überstreckbare Finger beschrieben werden.

2.3.)Fehlbildungen
Bei allen drei innerhalb des 1.Lebensjahres verstorbenen Kindern sowie bei dem in der 19.Schwangerschaftswoche abortierten Foetus wurden Fehlbildungen gefunden:
Gehirn:Agenesie des Corpus callosum (GEORMANEANU et al.1981). Bei der Patientin von BRIDGMAN und BUTLER 1980 war das Gehirn bis auf etwas unterentwickelte Gehirnwindungen makroskopisch normal.
Lunge:Eine Hyperlobulation der Lunge fand sich bei WAHLSTRÖM 1974 und FRYNS et al.1977.
Herz:Fallot`sche Tetralogie (BRIDGMAN und BUTLER 1980);Truncus arteriosus (GEORMANEANU et al.1981);ein normales Herz,jedoch eine Aortenbogenstenose (FRYNS et al.1977).
Intestinal- und Urogenitaltrakt:Hier wurden keine größeren Anomalien beschrieben;lediglich bei WAHLSTRÖM 1974 wird ein anomaler Leberlappen genannt,bei dem Patienten von FRYNS et al.1977 fanden sich mikroskopisch Pankreascysten.
Andere Befunde:Bei der Patientin von BRIDGMAN und BUTLER 1980 fehlten die Epithelkörperchen.Bei der Patientin von PFEIFFER et al.1973 wurde ein kongenitales Glaucom entdeckt,weiter entstand der Verdacht auf Taubheit des Kindes.

Bei allen oben genannten 5 Fällen war das trisome Segment größer als die letzten drei distalen Banden des Chromosoms 14,während bei den 2 Fällen,die nur für Segmente distal von 14q2400 trisom waren,keine Fehlbildungen beschrieben werden.

3.)Schlußfolgerung

Ein einheitliches Syndrom der partiellen Trisomie 14q distal läßt sich aufgrund der mangelnden Fallzahl,des unterschiedlichen Phänotyps,der Altersunterschiede,der unterschiedlich grossen trisomen Segmente von 14 und der zusätzlich vorhandenen verschiedenen chromosomalen Imbalance (Monosomie von Telomeren anderer Chromosomen) derzeit noch nicht definieren.
Vor allem die jungen Patienten von FRYNS et al.1977 und GEORMANEANU et al.1981 zeigen viele gemeinsame Merkmale mit den Patienten mit voller oder proximaler Trisomie 14,wobei sie jedoch mit einem Großteil der letztgenannten keine einzige gemeinsame trisome Bande haben.Als Beispiele seien die quadratische Gesichtsform mit den breiten Wangen,Hypertelorismus,tiefangesetzte Ohren, die relativ kurze Nase mit eher breiter Spitze,die schmale Mucosaoberlippe,die mandibuläre Mikrognathie,der kurze Hals,Kryptorchismus und Fingerfehlstellungen genannt.In anderen Merkmalen wiederum sind Unterschiede festzustellen:die Nasenwurzel ist eher etwas prominent,die Stirn nicht so hoch (FRYNS et al.1977),bei dem Patienten von GEORMANEANU et al.1981 werden Scaphocephalie, eine mongoloide Augenstellung und Exophthalmus genannt.
Die oben genannten übereinstimmenden Merkmale von proximaler und distaler Trisomie 14 mögen gegen die versuchte Lokalisierung des syndromspezifischen Segments auf eine centromernahe proximale Region von Chromosom 14 sprechen.Als einziges gemeinsames trisomes Segment bei einigen Fällen mit proximaler oder distaler Trisomie 14 kämen Teile der Banden 14q23 und 14q24 in Frage.Es bleiben weitere Fallberichte mit genauer Bruchpunktangabe(möglichst mit Unterbanden) abzuwarten,um diesen Punkt klären zu können.
Schließlich soll noch darauf aufmerksam gemacht werden,daß verkürzte Gliedmaßen,vor allem die Oberarme,wie sie bei einigen Fällen von voller Trisomie 14 beschrieben wurden und bei einigen großen proximalen Trisomien zu sehen sind,auch bei den zwei oben genannten Fällen von distaler Trisomie 14q23→qter gefunden wur-

den.Dies könnte auf eine Dissoziierung syndromspezifischer Merkmale entlang des langen Arms von Chromosom 14 hindeuten. Allerdings wird das genannte Merkmal bei den anderen drei Fällen von distaler Trisomie 14,die dieses Segment mit enthalten,nicht genannt.
Die Tatsache,daß Organfehlbildungen nur bei den Patienten gefunden wurden,die für mehr als die letzten drei Banden von Chromosom 14 trisom waren,läßt zwei Schlüsse zu:
Entweder steht deren Auftreten in direktem Zusammenhang mit der Größe der chromosomalen Imbalance, oder sie resultieren aus der Trisomie bestimmter Banden,das wären 14q22→14q24. Bestimmte Fehlbildungen,so die Hyperlobulation der Lunge, werden nur bei zwei Fällen mit distaler Trisomie 14 sowie bei dem vorgestellten Fall mit voller Trisomie 14 beschrieben; eine ganz bestimmte Gehirnanomalie,nämlich das Fehlen des Corpus callosus,bestand bei dem Fall von COTTRALL et al.1981 mit proximaler Trisomie 14pter→q24 sowie bei dem Fall mit distaler Trisomie 14q23→qter von GEORMANEANU et al.1981. Auch hier bleiben weitere Fallberichte abzuwarten,um Schlüsse daraus ziehen zu können.

6. DISKUSSION

6.1. Cytogenetische Befunde

6.1.1. Kasuistik

In der vorgestellten Kasuistik zeigte sich bei der Untersuchung der Metaphasechromosomen aus den Lymphozyten der Proposita in 14 der 17 analysierten Mitosen und zwei erstellten Karyogrammen nach der G-Bandenfärbung der Karyotyp 47,XX,+14.
Der Karyotyp der Eltern wurde nicht ermittelt.
Aufgrund ihres unauffälligen Phänotyps und aufgrund des Fehlens von Translokationsprodukten beim Kind ist anzunehmen,daß diese numerische Chromosomenaberration in Form einer freien Trisomie 14 de novo entstand.
Da die Anlage von Fibroblastenkulturen aus einer Hautbiopsie erfolglos blieb,ist eine Bestätigung dafür,daß es sich nicht um eine Mosaiktrisomie handelt,nicht möglich.

6.1.2. Häufigkeit

Aus der Literatur sind weitere 64 Fälle von voller bzw. partieller Trisomie 14 bekannt. 22 davon wurden bei Spontanaborten festgestellt,es handelte sich dabei ausnahmslos um eine freie komplette Trisomie 14.Bei Lebendgeborenen sind einschließlich des vorgestellten Falls zwei freie komplette Trisomien 14 bekannt,vier weitere lagen in Mosaikform zu wechselnden Prozentsätzen vor, einmal handelte es sich um eine Translokationstrisomie. 36 mal trat eine partielle Trisomie 14 auf,davon 29 mal für den proximalen, 7 mal für den distalen Teil des langen Arms von Chromosom 14.

6.1.2.1. Spontanaborte

Spontanaborten liegen allgemein in 40-60% Chromosomenanomalien zugrunde,die zur Hälfte aus autosomalen Trisomien bestehen (Literaturangaben jeweils am Schluß eines Absatzes).Anders als bei den Lebendgeborenen sind hier als häufigste Chromosomenaberrationen der Karyotyp 45,X, und die Trisomie 16 zu finden.Zu berücksichtigen ist,daß nur der kleinste Teil von Spontanaborten (bis 25%) überhaupt zu einer cytogenetischen Untersuchung ge-

langt.Die Angaben über den Anteil des Chromosoms 14 an den Trisomien der früher sogenannten D-Gruppe-Chromosomen in Abortmaterial schwanken beträchtlich:zwischen 27 bis 57%,wobei 45% am wahrscheinlichsten sind,da diese Zahl aus der umfangreichsten Studie stammt. Jedenfalls ist die freie Trisomie 14 mit 2,5% bei Spontanaborten wesentlich häufiger als bei Lebendgeborenen zu finden,sie stellt etwa 8-10% der bei Spontanaborten festgestellten autosomalen Trisomien dar und rangiert hier in der Häufigkeit hinter der Trisomie 16,22 gleichauf mit der Trisomie 21 und 15. (42;49;72;88;102)

6.1.2.2.Lebendgeborene

Chromosomenanomalien werden bei Lebendgeborenen zu etwa 0,5% gefunden.Die häufigsten autosomalen Aberrationen stellen die Trisomie 21 (15:10.000 Geburten),die Trisomie 18 (1,25:10.000 Geburten) und die Trisomie 13 (1,0:10.000) dar.Diese Häufigkeitsverteilung ist umgekehrt proportional zum Schweregrad des Krankheitsbildes,welcher wiederum mit dem überzähligen Anteil an aktivem Chromatin korreliert.Geht man nämlich davon aus,daß die starkfluoreszierenden,Giemsa-positiven dunklen Banden grossenteils repetitive DNS,also inaktives Chromatin enthalten und solch ein bei einer Trisomie vorliegender Überschuß eventuell besser toleriert wird als überzähliges Material mit schwachfluoreszierendem,Giemsa-hellem,also mehr aktivem Chromatin, so ist festzustellen,daß einerseits beim Chromosom 21 weniger helle G-Banden mit aktivem Euchromatin vorliegen als bei den Chromosomen 18 und 13, und zum andern,daß die genannten Chromosomen jeweils innerhalb ihrer Gruppe am meisten dunkle G-Banden mit inaktivem Heterochromatin aufweisen. Demgegenüber muß aber auch berücksichtigt werden,daß offenbar auch einzelne Chromosomensegmente von unterschiedlichem genetischen Gehalt sind, wenn man daran denkt,daß schon die Trisomie der G-hellen Bande 21q2200 bis 21q2207 ausreicht,den Phänotyp der kompletten freien Trisomie 21 zu bewirken.

Freie komplette Trisomie 14 kann mit dem Leben vereinbar sein, wird aber offensichtlich bei Lebendgeborenen äußerst selten gefunden.Denkbare Gründe hierfür wären:

1.)Freie komplette Trisomie 14 ist in der Regel letal und führt noch im Mutterleib zum Absterben der Frucht.(Bei Spontanaborten ist die Trisomie 14 neben der Trisomie 21 und 15 die dritthäufigste Trisomie - siehe oben).Die frühzeitige Letalität,verglichen zum Beispiel mit der bei Lebendgeborenen häufigeren Trisomie 13,beruht darauf,daß das Chromosom 14 zu viele (zumindest mehr als das Chromosom 13) helle G-Banden mit genetisch aktivem Material hat,welches trisom vorliegend zu schwere klinische Auswirkungen hat,so daß es zum Absterben der Frucht kommt oder daß auf einzelnen Segmenten Gene sitzen, die im trisomen Zustand (im Gegensatz zur Trisomie 13,18 oder 21) nicht mit dem Überleben der Frucht vereinbar sind.
2.)Trisomie 14 tritt bei Lebendgeborenen häufiger auf,als nach den Fallberichten zu vermuten wäre,gelangt aber aufgrund eines ausnahmsweise nur gering veränderten Phänotyps nicht zur cytogenetischen Diagnostik.Dies könnte vor allem bei Patienten mit Mosaiktrisomie oder mit partieller Trisomie 14 eines kurzen proximalen Segments der Fall sein,von denen einige erst nach Monaten oder Jahren wegen einer allgemeinen Retardierung einer klinischen und dann cytogenetischen Untersuchung zugeführt wurden.
3.)Weiter muß man davon ausgehen,daß etliche Fälle vor allem in Ländern ohne ausreichende genetische Institute nie einer cytogenetischen Diagnostik zugeführt werden,oder daß einige diagnostizierte Fälle nicht veröffentlicht wurden.
4.)Auch können Fälle von Trisomie 14 irrtümlich bei der cytogenetischen Untersuchung z.B. der Trisomie 13 zugeschlagen worden sein.Dies gilt natürlich mehr für die Vergangenheit,als aufgrund fehlender Bandenanalyse die Chromosomen 13 -15 nicht immer sicher zu unterscheiden waren.So weisen einige Fälle mit angeblicher Trisomie 13 einen für dieses Syndrom untypischen Phänotyp auf (Literatur siehe unten).
5.)Schließlich wäre als cytogenetisch bedingter Grund die Möglichkeit zu nennen,daß das Chromosom 14,verglichen mit den bei Spontanaborten am häufigsten gefundenen Trisomien,aus bislang ungeklärter Ursache weniger zu einer Nondisjunktion in der Meiose neigt als die Chromosomen 16 und 22 und deshalb die Trisomie 14 auch seltener entsteht. (13;16;88;94)

Partielle Trisomie 14,die bei Spontanaborten bisher nicht entdeckt wurde,ist bei 36 beschriebenen Fällen offensichtlich eher mit dem Leben vereinbar als die komplette.Die Gründe hierfür werden in der Diskussion der klinischen Befunde genannt.

6.1.3.Sicherheit und Genauigkeit cytogenetischer Diagnostik

6.1.3.1.Volle Trisomie 14

Die Diagnose der ersten in der Literatur beschriebenen freien Trisomie 14 wurde 1970 durch MURKEN et al. über die autoradiographische Untersuchung peripherer Lymphozyten gestellt.Diese Diagnose sowie der Nicht-Mosaikstatus wurden 1972 durch Untersuchung sowohl von Lymphozyten als auch Fibroblasten mittels erneuter Autoradiographie als auch Fluoreszenz- und G-Banden-Technik erhärtet.Bei den vier Mosaikfällen wurde zweimal der Mosaikstatus auch über die zusätzliche Untersuchung von Fibroblasten bestätigt.Die Identifizierung des überzähligen Chromosoms 14 gelang jeweils zweifelsfrei über die neueren Färbemethoden.

6.1.3.2.Partielle Trisomie 14

Infolge der zunächst noch unzulänglichen Bandenfärbemethoden fehlen bei den ersten 6 veröffentlichten Fällen (in 5 Familien) von partieller proximaler Trisomie 14 die genauen Angaben der Bruchpunkte;bei ihnen existiert also nur eine ungefähre Angabe über die Größe des trisomen Segments (1;15;7;27;31).Auch später erwies sich die Unterscheidung bei partiellen Trisomien von Chromosomen der Gruppe D oft als recht schwierig (48).Solange die Chromosomen 13-15 in voller Größe vorhanden sind,sind sie relativ leicht zu unterscheiden.Bei einer einfachen Deletion gelang die Identifizierung des betroffenen Chromosoms per Ausschluß,indem man die anderen kompletten D-Gruppe-Chromosomen bestimmte.

Heute bieten sich für die sichere Diagnose eines unbekannten partiellen überzähligen Chromosoms drei Wege an:

1.)Handelt es sich dabei um das Derivat einer elterlichen Translokation,so gelingt die Identifizierung über die Bestimmung des elterlichen balancierten Karyotyps.

2.)Über die gleichzeitige Anwendung verschiedener Färbemethoden kann der Bereich der infragekommenden Chromosomen oder Chromo-

somensegmente immer mehr eingegrenzt werden.Mit neuen Färbetechniken können bei entsprechend präparierten Prophasechromosomen bereits 2000 Banden pro haploides Genom bestimmt werden,beim Chromosom 14 wurden bereits 35 Banden klassifiziert (110).
3.)Zur Bestätigung der cytogenetisch durch Bandenfärbung bestimmten vollen oder partiellen Trisomie 14 könnte in Zukunft auch die Kenntnis über drei auf dem Chromosom 14 ermittelte Genloci dienen.So haben SOUDEK et al.1978 bei ihrem Fall von partieller Trisomie 14pter→q21 in den Erythrozyten des Probanden eine gegenüber der Norm um 50% erhöhte Aktivität der N ucleosid-Phosphorylase (Genlocus auf 14q13) gefunden.Je mehr Daten über Dosage und Mapping verfügbar werden,desto mehr könnte die Identifizierung auch kleiner monosomer oder trisomer Segmente erleichtert werden.

6.1.4.Ausmaß der chromosomalen Imbalance bei partieller Trisomie 14

Hier soll einerseits die Größe des trisomen Segments,also die Bruchpunktlokalisation auf dem Chromosom 14,andererseits die Beteiligung anderer Chromosomen an der Translokationstrisomie 14,also der Umfang zusätzlicher chromosomaler Imbalancen besprochen werden.Hierbei ist zu berücksichtigen,daß die gewonnenen Informationen einer Auslese entstammen,nämlich den Fallberichten über lebendgeborene Kinder mit partieller Trisomie 14.Die ermittelte Bruchpunkthäufigkeit auf Chromosom 14 kann also auslesebedingt (Überlebensfähigkeit,Zuführen einer Diagnostik) beeinflußt sein.

6.1.4.1.Bruchpunkte auf Chromosom 14

BUCKTON und JACOBS erkannten 1972 an Untersuchungen von 40 balancierten Translokationen,daß die Bruchpunkte nicht zufallsentsprechend gleichmäßig über die ganze Länge eines Chromosoms verteilt waren,sondern sich statistisch signifikant vermehrt in centromerischen und terminalen Regionen befanden (45).In ihren Untersuchungen von je 20 Metaphaselymphozyten von 300 phänotypisch gesunden,genetischen Rat suchenden Patienten fanden HECHT et al. 1975 viermal eine Translokation t(7;14),wobei der Bruchpunkt beim Chromosom 14 immer subcentrisch in der Bande 14q12 lag (68).

Faßt man alle Fälle von partieller Trisomie 14 proximal und distal mit genauen Bruchpunktangaben zusammen,so liegt der Bruchpunkt am häufigsten in den Banden 14q21 und 14q22)jeweils 6 Fälle von insgesamt 25).Daß die centromernahen Banden 14q11 bis q13 und die terminalen Banden 14q31 und q32 nur vereinzelt betroffen sind,könnte damit zusammenhängen,daß diese kleinen Segmente in trisomem Zustand zu geringe phänotypische Auswirkungen haben und solche Fälle gar nicht zur cytogenetischen Untersuchung gelangen (Ausleseartefakt).

Bruchpunkt in Bande	Trisomie 14q proximal	Trisomie 14q distal	Summe
14q11	1	—	1
14q12	1	—	1
14q13	2	—	2
14q21	6	—	6
14q22	4	2	6
14q23	—	3	3
14q24	4	1	5
14q31	—	1	1
14q32	—	—	—

Bruchpunktverteilung bei den Fällen von partieller Trisomie 14 proximal und distal mit genauer Bandenangabe.

Familiäre Fälle nur je einmal genannt.

Die zwei Fälle mit der Bandenangabe 14q22 oder 23 wurden je einmal diesen Banden zugeordnet.

Die Frage,wo genau innerhalb der jeweils angegebenen Bande der Bruchpunkt lag,also ob zu Beginn,in der Mitte oder an ihrem Ende,muß bis auf wenige Fallberichte mit diesbezüglichen Angaben zunächst offen bleiben.Diese Unsicherheit hat Auswirkungen auf die angenommene Größe der chromosomalen Imbalance,da das jeweilige trisome Segment bis zum Beginn ("up to"),bestimmten Unterbanden,der Mitte oder zum Ende der angegebenen Bande reichen kann.Gemäß der Pariser Nomenklatur ist der Bruchpunkt in der Mitte der angegebenen Bande anzunehmen,wenn keine weitere Angabe von Unterbanden erfolgt.

Bei der Trisomie 14 proximal reicht das trisome Segment in 6 Fällen bis 14q21,in je 4 Fällen bis 14q22 bzw. 14q24.Auffällig ist hierbei,daß in den Fallberichten mit proximaler Trisomie kein einziges Mal ein Bruchpunkt in der Bande 14q23 genannt wird.Das größte trisome distale Segment reicht nach proximal bis zur Bande 14q22 bzw. 14q23 (zusammen 5 Fälle).

6.1.4.2.Bruchpunkte auf den Empfängerchromosomen (zusätzliche Imbalance)

An den zur partiellen Trisomie 14 führenden Translokationen kann grundsätzlich jedes andere Chromosom beteiligt sein. Auch im vorliegenden Material ist kein "Empfängerchromosom" wesentlich bevorzugt,so daß man sagen kann,daß die Konstellation zu einer Translokation zwischen dem Chromosom 14 und einem anderen Chromosom bei diesen Fällen eher zufällig erfolgt.In aller Regel besteht die zusätzliche Imbalance lediglich aus der Telomerregion des an der jeweiligen Translokation beteiligten Chromosoms,welche bei den nach 3:1 Disjunktion entstandenen proximalen Trisomien von Chromosom 14 ebenfalls trisom vorliegt,wohingegen bei den wenigen aus 2:2 Segregation resultierenden distalen Trisomien 14 eine zusätzliche Monosomie der terminalen Segmente der rezipienten Chromosomen besteht.Im einzelnen liegen als zusätzliche chromosomale Imbalance bei den 29 Fällen (in 23 Familien) von partieller Trisomie 14 proximal vor:

15 mal Trisomie des Telomers eines anderen Chromosoms (siehe Tabelle S.103);

1 mal Trisomie für die letzten drei Banden 3p25→pter (29);

2 mal (4 Fälle in 2 Familien) Monosomie eines anderen Chromosomensegments (Monosomie 13pter→q12 bei PENA et al. 1976,RAY et al.1979;Monosomie 21pter→q21 bei LAURENT et al.1973);

5 mal bestand keine zusätzliche chromosomale Imbalance (bei den vier de novo Fällen mit Deletion sowie bei dem Fall von COCO und PENCHASZADEH 1977,wo das an der Translokation beteiligte Chromosom 2 durch eine zusätzliche Deletion ausgeglichen war).

Bei den 7 Fällen mit partieller Trisomie 14 distal bestand

4 mal Monosomie des Telomers eines anderen Chromosoms (10p; 11q;21q;22q);

2 mal Monosomie für Teile des kurzen Arms von Chromosom 14 (nach perizentrischer Inversion und part.Duplikation);

1 mal lag keine zusätzliche Imbalance vor (Insertion eines distalen Teils von 14 ins Chromosom 5) (9).

6.1.5.Geschlechtsverhältnis

Das Geschlechtsverhältnis der Patienten mit freier voller Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform ist ebenso wie bei der Trisomie 18 (♀4:1♂) in Richtung auf das weibliche Geschlecht verschoben,nämlich ♀5:1♂.Im letzten Fall resultierte aus der elterlichen Translokation t(14;X) eine XXY-Gonosomenkonstitution.

Dagegen ist das Geschlechtsverhältnis der Patienten mit partieller Trisomie 14 fast ausgeglichen:

16 weibliche zu 13 männliche bei proximaler Trisomie 14,
4 weibliche zu 3 männliche bei distaler Trisomie 14.

6.1.6.Ätiologie (Entstehungsmechanismen) und Wiederholungsrisiken

Die Frage,nach welchem Entstehungsmechanismus es zu einer vollen oder partiellen Trisomie 14 gekommen ist,ist für die genetische Beratung wichtig,da die Wiederholungsrisiken jeweils unterschiedlich hoch und bei ausreichendem statistischem Material sogar relativ genau vorhersagbar sind.

Zunächst müssen die de novo entstandenen Fälle von partieller bzw. kompletter Trisomie 14,bei denen die Eltern einen normalen Karyotyp aufweisen,unterschieden werden von den ererbten Fällen,bei denen ein Elternteil Träger einer reziproken Translokation ist.Letztere können entsprechend der Bruchpunktlokalisation auf den an der Translokation beteiligten Chromosomen und davon abhängig der Disjunktions- und Segregationsweise als auch der Größe der chromosomalen Imbalance weiter unterschieden werden (siehe dort).

6.1.6.1.De novo Fälle

(Volle und partielle Trisomie 14,prä- und postzygotisch)

De novo Fälle sind nur dann sicher nicht erblich,wenn bei beiden Eltern ein normaler Karyotyp erwiesen und ein Keimzellenmosaik ausgeschlossen ist.

Von den 7 bekannten Fällen von voller Trisomie 14 lag diese zweimal in freier Form ohne Mosaik vor,viermal als Mosaik,darunter einmal ererbt über ein Isochromosom 14,und einmal als ererbte Translokationstrisomie (siehe dort).

Der Karyotyp der Eltern wurde nur bei MURKEN et al.1970 sowie bei der Mutter der Patientin von JOHNSON et al.1979 bestimmt

und war jeweils normal.
Bei den übrigen Fällen mit kompletter freier Trisomie in Mosaik-/Nichtmosaikform ist die de novo Entstehung wahrscheinlich.Allerdings ist nicht auszuschließen,daß aus einer elterlichen balancierten Translokation mit Chromosom 14 über eine 3:1 Disjunktion eine Interchangetrisomie 14 resultierte.
Die Mosaikfälle stammen wahrscheinlich aus einer präzygotischen elterlichen Nondisjunktion (de novo) mit postzygotischem Verlust des überzähligen Chromosoms 14 in einem Teil der Zellen.
Daß doppelt so viele Mosaik- als Nicht-Mosaik-Fälle mit Trisomie 14 bei Lebendgeborenen bekannt sind,dürfte am ehesten darauf beruhen,daß die volle Trisomie 14 in Mosaikform eher mit dem Leben vereinbar ist, da sie verglichen mit dem Nicht-Mosaikstatus abgeschwächte phänotypische Auswirkungen hat.

Von den 35 Fällen (in 30 Familien) mit partieller Trisomie 14 proximal oder distal waren 5 (16,7%) de novo entstanden (mit normalem elterlichem Karyotyp), 30 (83,3%) ererbt.
Bei den vier de novo entstandenen Fällen mit proximaler Trisomie 14 war es offenbar während der Reifeteilung einer ursprünglich normalen Gamete zu einer Deletion an Chromosom 14 gekommen,über eine Nondisjunktion des deletierten Chromosoms war dann nach der Befruchtung ein Karyotyp mit 47 Chromosomen entstanden,wobei das überzählige ein zusätzliches partielles Chromosom 14 darstellte.Die Bruchpunkte lagen in diesen Fällen in den Banden 14q22 bzw. 14q24.
Bei dem einen de novo entstandenen Fall mit distaler Trisomie 14 hatte sich bei normalem elterlichem Karyotyp offenbar während der Reifeteilung eine reziproke Translokation zwischen Chromosom 10 (Bruchpunkt 10p14) und 14 (14q22) entwickelt,die über eine 2:2-adjacent-1-Segregation zu einem Karyotyp von 46 Chromosomen führte,wobei neben 45 normalen Chromosomen das Derivat 10 der Translokation vorlag,somit also eine distale Trisomie 14 sowie eine Monosomie für das terminale Ende 10p bestand (Zur weiteren Information siehe den Fallbericht:2).
Bei allen vermutlich de novo entstandenen Trisomiefällen muß daran gedacht werden,daß bei einem Elternteil eventuell ein Keimzellenmosaik aus normalem und balanciertem Karyotyp oder

auch normalem und (zu einem geringen,phänotypisch nicht relevanten Prozentsatz) unbalanciertem Karyotyp vorliegt.Diese Möglichkeit kann nur durch eine hinreichend große Zahl von untersuchten Zellen ausgeschlossen werden.
Das mütterliche Durchschnittsalter der Patienten mit de novo entstandener kompletter bzw. partieller Trisomie 14 lag bei 29,82 Jahren (11 Altersangaben),das der Väter bei 33,11 Jahren (9 Altersangaben).

6.1.6.2.Erbliche Fälle (volle und partielle Trisomie 14)
Zur Risikoabschätzung für unbalancierte Nachkommen in Familien mit balancierter elterlicher Strukturaberration sind jeweils Größe und Art (genetischer Gehalt) der betroffenen Segmente zu berücksichtigen.Generell gilt,daß das Risiko für kranke Nachkommen höher anzusetzen ist,wenn durch Fehlsegregation die Imbalance eines kleinen Segments mit geringer genetischer Information (minimale Imbalance) zustande kommen kann (107).
Auch bei Untersuchungen familiärer reziproker Translokationen, die zu Trisomie 9p,10p und 12p führten,zeigte sich,daß das jeweilige Risiko für unbalancierte Lebendgeborene abhängig ist vom Grad der möglichen resultierenden Imbalance sowie von der Disjunktions-,Segregationsweise,wobei beides wiederum im Zusammenhang mit der jeweiligen Bruchpunktlokalisation auf den beteiligten Chromosomen steht.Weiter fand sich,daß bei bestimmten Segregationsweisen das Risiko für unbalancierte Nachkommen bei den Translokationsträgern für beide Geschlechter unterschiedlich hoch ist (99).
Eine Analyse der Entstehungsmechanismen,die zur ererbten vollen bzw. partiellen Trisomie 14 führen,ist also ein wichtiger Schritt im Hinblick auf die Risikoberatung.
So läßt sich bereits aus der Lage der Bruchpunkte auf den an der Translokation beteiligten Chromosomen die mögliche zu unbalancierten Nachkommen führende Segregationsweise weitgehend vorhersagen und somit das jeweilige Risiko abschätzen.

Von den 7 bekannten Fällen von kompletter Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform resultierte einer aus einer mütterlichen Translokation t(14;X),welche zu einer Translokationstrisomie für ein ganzes Chromosom 14 und einer XXY-Konstitution führte (OPITZ und PALLISTER 1973).

Die 25 ererbten Fälle mit partieller Trisomie 14

resultierten in 16 Familien aus einer 3:1 Disjunktion (welche jeweils zu einer proximalen Trisomie 14 führte),

5 mal aus einer 2:2 Disjunktion (dabei lag den beiden proximalen Trisomien eine adjacent-2-Segregation,den drei distalen Trisomien eine adjacent-1-Segregation zugrunde),

2 mal aus einer elterlichen perizentrischen Inversion,

1 mal aus einer elterlichen Insertion, und

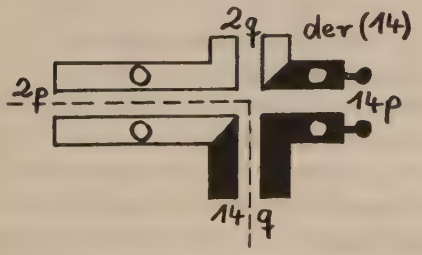
1 mal lag eine Translokationstrisomie bei väterlicher reziproker Translokation nach postzygotischer 3:1 Disjunktion im Mosaik vor.

In keinem der bisher beschriebenen Fälle resultierte die Trisomie 14 aus einer Robertson`schen Translokation.Hier würde aus einer Fehlsegregation eine Trisomie des Langarms eines der beiden beteiligten akrozentrischen Chromosomen entstehen,welche wie die komplette Trisomie 14 in seltenen Fällen mit dem Leben vereinbar wäre.Somit ist auch bei einer Robertson`schen Translokation eine unbalancierte lebensfähige Nachkommenschaft denkbar.

Im folgenden sollen die drei wesentlichsten Entstehungsmechanismen,die zu einem unbalancierten Chromosomensatz führten,genauer untersucht werden:

6.1.6.2.1. 3:1 Disjunktion

Die partielle Trisomie 14 proximal beruht zum Großteil auf einer 3:1 Disjunktion.Bei der zugrundeliegenden elterlichen balancierten Translokation liegen die Bruchpunkte einerseits auf dem Langarm des akrozentrischen Chromosoms 14 (dort bevorzugt in den Mittelbanden) sowie am Telomer des kurzen oder langen Arms eines anderen beteiligten nicht-akrozentrischen als auch akrozentrischen Chromosoms.



Schematische Darstellung des Quadrivalents sowie der 3:1 Disjunktion. Bruchpunkte in der Mitte von 14q sowie auf Telomer 2q. Resultat:tertiäre Trisomie mit dem Derivat 14.

Das Risiko für das Auftreten einer partiellen Trisomie 14 proximal (maximal bis Bande 14q24) nach einer 3:1 Disjunktion liegt bei weiblichen Carriern bei 2,6±2,6%,bei männlichen bei 0-0,84%. (PD Stengel-Rutkowski,persönliche Mitteilung;auch die folgenden Risikozahlen)

Betrachtet man das Risiko für Aborte oder Exitus neonatalis in den Familien mit Translokationen zwischen Chromosom 14q13 bis 14q24 und der terminalen Region eines rezipienten Chromosoms,so ergibt sich eine hohe Rate von nicht erfolgreichen Schwangerschaften bei mütterlichen (31,6% - 47,4%) und väterlichen Carriern (26,2% - 38,2%).

Hier soll kurz besprochen werden,warum gerade die Fälle von partieller Trisomie 14 proximal zum Großteil auf einer 3:1 Disjunktion beruhen und warum sie häufiger als die aus einer 2:2 Segregation resultierende partielle Trisomie 14 distal auftreten.

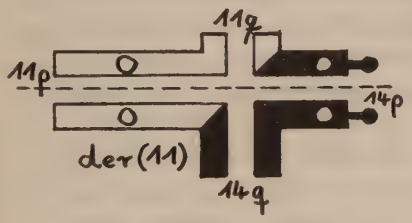
Es handelt sich hierbei um eine sogenannte tertiäre Trisomie, bei der in der Regel das kleinere Derivat einer elterlichen balancierten Translokation über die 3:1 Disjunktion einem normalen Chromosomensatz hinzugefügt wird.Offenbar ist solch eine chromosomale Imbalance weitaus eher mit dem Leben vereinbar als eine Trisomie des anderen größeren Derivats oder die bei der 3:1 Disjunktion in der anderen Keimzelle entstandene partielle Monosomie 14,da solche Karyotypen in den Stammbäumen familiärer Translokationen nicht nachgewiesen wurden.Dies würde auch erklären,warum keine einzige Trisomie 14 distal,die das andere Derivat umfassen würde,auf einer 3:1 Disjunktion beruht (zu große Imbalance).Als zusätzliche chromosomale Imbalance liegt in der Regel die Trisomie des Telomers des anderen an der Translokation beteiligten Chromosoms vor,welches offenbar kaum phänotypische Auswirkungen hat,zumindest jedoch keinen Letalfaktor darstellt. Wie bei anderen Translokationstrisomien,z.B. der Trisomie 9p, überwiegt bei der 3:1 Disjunktion bei den elterlichen Carriern deutlich das weibliche Geschlecht.So stehen auch bei der partiellen Trisomie 14 proximal 12 mütterliche 2 väterlichen Trägern der balancierten Translokation gegenüber.Dies impliziert eine Störung der Zeugungsfähigkeit männlicher Carrier über eine Oligo- oder Dysspermie bis hin zur Befruchtungssperre.

Das Durchschnittsalter der mütterlichen Carrier war mit 28,0 Jahren gegenüber der Normalbevölkerung leicht erhöht, was ebenfalls den Erfahrungen bei der Trisomie 9p für unbalancierte Nachkommen durch 3:1 (nicht 2:2) Disjunktion entspricht.

6.1.6.2.2. 2:2 Disjunktion

1.) 2:2-adjacent-1-Segregation

Die partielle Trisomie 14 distal ist etwa viermal seltener als die partielle Trisomie 14 proximal und beruht in über der Hälfte der Fälle auf einer 2:2-adjacent-1-Segregation. Bei der zugrundeliegenden elterlichen reziproken Translokation liegen die Bruchpunkte einerseits auf der distalen Hälfte des Langarms von Chromosom 14 (also den Banden 14q22 bis 14q32) sowie auf dem Telomer des kurzen oder langen Arms eines anderen akrozentrischen als auch nicht-akrozentrischen Chromosoms.

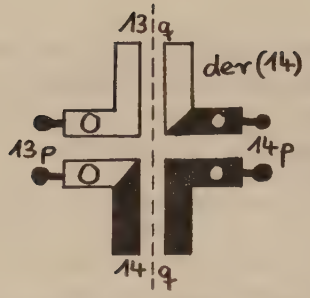


Schematische Darstellung des Quadrivalents sowie der 2:2-adjacent-1-Segregation, bei der die homologen Centromere getrennt werden. Bruchpunkte auf der distalen Hälfte von 14q sowie auf dem Telomer 11q. Das Derivat 11 bedeutet das Vorliegen einer partiellen Trisomie 14q distal als auch einer Monosomie des Telomers 11q.

Das Risiko für das Auftreten einer distalen Trisomie 14 (14qter bis maximal 14q22) nach einer 2:2-adjacent-1-Segregation ist bei männlichen und weiblichen elterlichen Carriern gleich hoch und liegt bei 0 - 1,13%.

2.) 2:2-adjacent-2-Segregation

Bei 4 Fällen (in zwei Familien) von proximaler Trisomie 14 resultierte diese aus einer 2:2-adjacent-2-Segregation. Bei der zugrundeliegenden elterlichen reziproken Translokation liegen die Bruchpunkte auf der proximalen Langarmhälfte von Chromosom 14 (Bande 14q12 bzw. 14q22) sowie ebenfalls auf dem proximalen bzw. distalen Langarm eines anderen akrozentrischen Chromosoms (13q12 bzw. 21q21).



Schematische Darstellung des Quadrivalents sowie der 2:2-adjacent-2-Segregation, bei der die homologen Centromere zusammenbleiben. Bruchpunkte in der proximalen Hälfte von 14q und 13q. Das Derivat 14 bedeutet das Vorliegen einer partiellen Trisomie 14qproximal als auch einer Monosomie 13pter→q12.

3.)Zusammenfassung (2:2 Disjunktion)

Aus einer 2:2 Disjunktion mit adjacent-1 bzw. -2-Segregation resultiert jeweils zur partiellen Trisomie 14 auch eine partielle Monosomie des anderen an der Translokation beteiligten Chromosoms. Da Monosomien wesentlich seltener mit dem Leben vereinbar sind, da sie in der Regel schwerere klinische Auswirkungen aufweisen als z.B. Trisomien der gleichen Chromosomensegmente, kommt es unter dem oben genannten Entstehungsmechanismus verglichen mit der 3:1 Disjunktion (mit nachfolgender tertiärer Trisomie) wesentlich seltener zu überlebensfähigem Nachwuchs. Eine Austragung ist offenbar nur dann möglich, wenn die zusätzlich bestehende Monosomie des an der Translokation beteiligten Chromosoms jeweils nur Segmente ohne entscheidende phänotypische Auswirkungen (bei den 2 Fällen mit adjacent-2-Segregation die Segmente 13pter→q12 bzw. 21pter→q21) umfaßt oder wenn die zusätzliche Monosomie lediglich die Telomere anderer Chromosomen (bei den Fällen mit adjacent-1-Segregation) bzw. Teile der kurzen Arme von Chromosom 14 betrifft, deren Verlust ohne phänotypische Auswirkung oder zumindest kompensierbar ist. Daraus leitet sich ab, daß sich eine unbalancierte lebendgeborene Nachkommenschaft mit partieller Trisomie 14 aus einer 2:2 Disjunktion nur dann entwickeln kann, wenn bei der zugrundeliegenden elterlichen Translokation der Bruchpunkt terminal auf dem rezpienten Chromosom oder auf einem zweiten akrozentrischen Chromosom liegt, wobei das betroffene Segment genetisch ohne entscheidende Bedeutung sein muß.

Über das Geschlechtsverhältnis der elterlichen Carrier sind bei der geringen Fallzahl keine sicheren Angaben möglich, doch scheint es ausgeglichen zu sein (was auch bei anderen Translokationen mit 2:2 Disjunktion bekannt ist).

Über das Alter der elterlichen Carrier liegen nur vereinzelt Angaben vor,nach Erfahrungen aus anderen Translokationen dürfte es nicht erhöht sein.

6.1.6.2.3. Risikogruppen

Eine familiäre Strukturaberration kann aus verschiedenen Gründen aufgedeckt werden.So kann eine Chromosomenuntersuchung z.B. nach einem vorangegangenen fehlgebildeten Kind oder vorangegangenen,eventuell multiplen Aborten erfolgen,auch kann die elterliche balancierte Strukturaberration zufällig im Rahmen einer cytogenetischen Diagnostik aus anderer Indikation (z.B.pränatale Diagnostik wegen erhöhtem mütterlichem Alter) festgestellt werden.Die Art der Aufdeckung der familiären Strukturaberration (=Ascertainment) ist wichtig für die Schätzung der Risikowerte, da die statistische Schätzungsmethode der Auslesemethode angepaßt werden muß (107). Die der vollen und partiellen Trisomie 14 eventuell zugrundeliegende familiäre Strukturaberration wurde in der Regel über die betroffenen Trisomiepatienten (=Indexpatienten) entdeckt.Aus dem gesammelten Material können wir die folgenden Risikogruppen unterscheiden (Risikozahlen s.o.):

1)Translokationen mit Bruchpunkt in 14q21 oder 22 und terminalem Bruchpunkt im rezipienten Chromosom.Hier besteht ein Risiko für proximale Trisomie 14pter→q21/22 nach 3:1 Disjunktion (tertiäre Trisomie).

2)Translokationen mit Bruchpunkt in 14q23 oder 24 und terminalem Bruchpunkt im rezipienten Chromosom.Hier besteht ein Risiko für proximale Trisomie 14pter→q23/24 nach 3:1 Disjunktion und gleichzeitig ein Risiko für distale Trisomie 14qter →q23/24

3)Translokationen mit Bruchpunkt in 14q13 bis q31 und medialem Bruchpunkt im rezipienten Chromosom:
   a)Bei einigen dieser Translokationen besteht nach dem jetzigen Wissensstand kein Risiko für überlebensfähige Nachkommen mit Doppel-Segmenttrisomie nach 2:2 oder 3:1 Disjunktion.
   b)Bei anderen Translokationen dieses Typs besteht ein Risiko für überlebensfähige Nachkommen. (11;19)

4)Die übrigen Translokationen (a)Bruchpunkt in 14p11 bis q11; b)Bruchpunkt in 14q32(ter)) scheinen kein syndromspezifisches Segment von Chromosom 14 zu enthalten.Eine weitere Untersuchung dieser Konstellationen würde hier zu weit führen;diese müssen im Zusammenhang mit den möglichen Segmentimbalancen der rezipienten Chromosomen behandelt werden.

Zum Abschluß sollen die gewonnenen Erkenntnisse an einem Beispiel veranschaulicht werden: Wir betrachten eine fiktive elterliche Translokation t(2;14),wobei die Bruchpunkte auf Chromosom 2 am terminalen Ende seines langen oder kurzen Armes liegen,auf dem Chromosom 14 etwa in der Mitte,in der Bande 14q22,liegen.Insgesamt gesehen ist das Risiko,daß es zu lebendgeborenen unbalancierten Nachkommen kommt,sehr gering (unter 5,2%).Wie oben abgeleitet,sind bei dieser Bruchpunktkonstellation für die Entwicklung einer partiellen Trisomie 14 als Entstehungsmechanismus sowohl eine 3:1 Disjunktion als auch eine 2:2 Disjunktion möglich, wobei das Risiko für eine 3:1 Disjunktion(und hier vor allem bei einem mütterlichen Carrier) höher liegt(siehe oben).

6.2. Klinische Befunde

Im folgenden werden die im Ergebnisteil erarbeiteten Aussagen über das klinische Erscheinungsbild der Trisomie 14 kritisch gewertet,weiter werden die in der Problemstellung genannten Fragen sowie die Arbeitshypothesen besprochen.

6.2.1.Merkmalserfassung

Bei der Auswertung der in den Fallberichten angegebenen klinischen Befunde und der daraus erarbeiteten Syndrombeschreibung sind folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

6.2.1.1.Unsystematische und unvollständige Fallbeschreibungen

Bislang ist kein einziger in der Literatur beschriebener Patient mit Trisomie 14 nach einem systematisierten,vollständigen Katalog möglicher Dysmorphiezeichen sowie anderen einheitlichen klinischen Kriterien untersucht worden.Das bedeutet,daß sämtliche Fallberichte von ihrem Informationsgehalt her erhebliche Lücken aufweisen.Oft beschränkt sich die Phänotypbeschreibung auf die Angabe einzelner auffälliger Dysmorphiezeichen sowie der gefundenen Fehlbildungen.So kann nicht immer davon ausgegangen werden,daß ein bestimmtes nicht genanntes Merkmal auch tatsächlich nicht vorhanden war.Selbst bei den Fallberichten mit ausführlicherer Phänotypschilderung fehlen zum Beispiel Angaben über Beschaffenheit von Haut und Haaren,eine genaue Beschreibung der gefundenen Ohrdeformität und anderes.Da in der Mehrzahl der Fälle eine ausreichende Beschreibung der Gesichtsdysmorphien fehlt, habe ich bei der Auswertung auf die Fotographien der Patienten zurückgegriffen,was jedoch neue Fehlerquellen in sich birgt:

a)Fotos stellen Momentaufnahmen dar,die bestimmte Dysmorphiezeichen vortäuschen oder verzerren können (z.B.schmale Lidspalten,Strabismus,eine untypische Mundform,Fingerfehlhaltungen usw.).

b)Die Qualität und damit Aussagekraft der einzelnen Fotos bzw. Kopien ist sehr unterschiedlich.So können Bilder mit scharfen Schwarz-Weiß-Unterschieden ohne ausreichende Grautöne oder mit unterschiedlichen,beleuchtungsbedingten Schattenbildungen z.B.scharfe Kanten,übermäßig vorragende Gesichtsteile,auch eine fehlende Ausbildung der Ohrmuschel nur vortäuschen.

c)Die Aufnahmen stellen unterschiedliche Perspektiven dar,sie zeigen nur bestimmte Ausschnitte und sind unterschiedlich groß.So hat man bei vielen Frontansichten den Eindruck,daß etwas schräg von unten her fotographiert wurde,was natürlich zu perspektivischen Veränderungen führt:das Kinn,evtl.die Integumentaloberlippe wirken dann länger,Nase und Stirn kürzer,als sie tatsächlich sind.Die Nasenlöcher sind von vorn zu sehen,obwohl sie sich eigentlich nach unten öffnen.
Die Seitansichten zeigen nicht immer klar das Profil,sondern sind oft schräg aufgenommen mit entsprechenden perspektivischen Veränderungen.Je nach Kopfneigung erscheinen die Ohren tief angesetzt oder verdreht.
Bei einigen Patienten würde man bestimmte Merkmale aus der Frontansicht und Seitansicht verschieden beurteilen.So wirkt zum Beispiel bei dem Patienten von RAOUL et al.1975 in der Frontansicht die Nase kurz mit plumper Spitze,während in der Seitansicht ein eher langer,gekrümmter Nasenrücken mit scharfer Spitze zu sehen ist (siehe entsprechenden Fallbericht).

Da nur in Einzelfällen bestimmte Zusatzuntersuchungen durchgeführt wurden,lassen sich diesbezüglich bei der Syndrombeschreibung noch keine allgemein gültigen Aussagen machen.Dies gilt z.B. für die Dermatoglyphen,die Entwicklung des Knochenalters verglichen mit dem chronologischen,Besonderheiten des Immunsystems mit Thymusgröße,B- und T-Lymphozyten sowie die Bestimmung der Enzyme mit bekanntem Genlocus auf Chromosom 14.Auch zur Beurteilung der körperlichen und geistigen Entwicklung der Patienten wäre die Verwendung genauerer Entwicklungsschemata wünschenswert.Oft beschränken sich z.B. die Angaben zur geistigen Retardierung auf die Aussage "severe" oder "moderate" ohne die einzelnen psychomentalen Leistungen wie z.B. die Sprachentwicklung näher zu differenzieren.

6.2.1.2.Subjektivität der Untersucher

Hier sind mindestens zwei Fehlerquellen denkbar:
Einmal können die Untersucher Gefahr laufen,vor allem auf die bislang bekannten Dysmorphiezeichen der Trisomie 14 zu achten und dabei andere,noch nicht beschriebene Merkmale zu übersehen.
Zum zweiten können manche Befunde auch aus einer optischen Täu-

schung oder unscharfen Definitionen,uneinheitlicher Terminologie resultieren.Als Beispiele seien genannt:(1)In fast allen Fällen werden tiefsitzende Ohren beschrieben,ein Befund, der bei fehlenden Bezugssystemen durchaus auch durch einige Faktoren nur vorgetäuscht sein kann (siehe Punkt 2.1.6.1.). (2)Die Angabe Retro-/Mikrognathie läßt sich ohne den Zusatz mandibular/maxillar nicht eindeutig auf Ober- oder Unterkiefer beziehen.(3)Die Bezeichnung "Fischmaul","Karpfenmund" kann einerseits bedeuten,daß die Mundöffnung eine typische Form mit konkaver Oberlippe,konvexbogiger Unterlippe und herabgezogenen Mundwinkeln aufweist,andererseits auch lediglich meinen,daß die Unterlippe gegenüber der Oberlippe vorragt.(4)Ein Spitzbogengaumen,der in der Mehrzahl der Fälle genannt wird,liegt nach seiner strengen Definition nur dann vor,wenn gewisse Meßkriterien erfüllt sind (60).(5)Bei einigen Patienten wird ein Hypo- bzw. Hypertelorismus angegeben,der auf der fotographischen Dokumentation nicht zu erkennen ist (6;14;28).Auch hier ist die Beurteilung subjektiven Maßstäben unterworfen,wenn keine genauen Messungen durchgeführt wurden.

6.2.1.3.Altersabhängigkeit

Bei der Auswertung der Phänotypbeschreibungen in den Fallberichten war zu berücksichtigen,daß bis auf die Dermatoglyphen und Ohrmuscheldysplasien jedes Dysmorphiezeichen sich im Laufe der Zeit wandeln kann.So war auf das jeweilige Alter der Patienten bei der Untersuchung zu achten.In den Zusammenfassungen erfolgte die Syndrombeschreibung vornehmlich für die neugeborenen bis 1jährigen Kinder,da in dieser Zeit meist die erste Untersuchung durchgeführt wurde.Weiter wurde dann bei jedem angegebenen Dysmorphiezeichen die Altersabhängigkeit geprüft sowie Veränderungen angegeben.

6.2.1.4.Variabilität von Dysmorphiezeichen

Wenn auch insgesamt gesehen bei den Patienten mit voller und partieller Trisomie 14 ein weitgehend übereinstimmender Phänotyp vorliegt,aus dem das Syndrom der Trisomie 14 definiert wurde,so ist dennoch festzustellen,daß jeder einzelne Fall in verschiedenen Merkmalen von dieser Syndrombeschreibung oder wiederum von anderen einzelnen Fällen mehr oder weniger abweichen kann.

Die Penetranz,also das "Durchschlagen" der chromosomalen Störung im Phänotyp aller betroffenen Patienten,ist weder bei den Dysmorphiezeichen noch vor allem bei den Fehlbildungen hundertprozentig.Selbst die häufigsten Dysmorphiezeichen wie z.B. die spezifische Nasenform findet sich nur bei etwa 80% der betroffenen Kinder (siehe z.B.5.2.5.4.).Noch klarer zeigt sich bei den Fehlbildungen,daß kein Merkmal obligatorisch ist.So ist z.B. bei der Patientin von MURKEN et al.1970 kein Herzfehler nachzuweisen,obwohl sie für das gesamte Chromosom 14 trisom ist, während schwere Herzfehler bereits bei der Trisomie eines grösseren Segments von Chromosom 14 auftreten können.Als weiteres Beispiel seien die von PENA et al.1976 und RAY et al.1979 beschriebenen familiären Fälle von Trisomie 14pter→q22 genannt, bei denen von drei Geschwistern mit gleicher chromosomaler Imbalance nur eines einen Herzfehler aufwies.
Auch nicht verwandte Patienten mit gleicher chromosomaler Imbalance (z.B.gleich großem Segment nach Deletion,ohne zusätzlich beteiligtes anderes Chromosom bei den de novo entstandenen Fällen von LO CURTO et al.1976 und PAJARES et al.1979 mit jeweils Trisomie 14pter→q24) variieren mitunter erheblich in ihrem Erscheinungsbild,ebenso wie Geschwister oder verwandte Patienten mit gleicher unbalancierter familiärer Translokation unterschiedlich aussehen können (MILLER et al.1979:4 Patienten;SURANA et al.1974:2 Patienten;PENA et al.1976 und RAY et al.1979:3 Patienten).
Im Hinblick auf die Konstanz der Dysmorphiezeichen ist daran zu denken,daß diese (bis auf die Dermatoglyphen und die Ausbildung der Ohrmuscheln) einem gewissen Wandel unterliegen,der bei den Untersuchungen des Alterseffekts beschrieben wurde.
Weiter kann die Expressivität einzelner Merkmale,also der Schweregrad ihrer Ausprägung,unterschiedlich sein,wie dies vor allem bei den Patienten mit Mosaiktrisomie deutlich wird (siehe dort).
Im folgenden werden denkbare Gründe für die oben geschilderte Variabilität im Phänotyp der Patienten mit Trisomie 14 aufgezählt,eine Untersuchung der jeweiligen Auswirkungen auf die einzelnen Fallberichte würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen.

Manche der genannten Punkte wurden bereits an anderer Stelle in der Diskussion (siehe jeweils dort) ausführlicher besprochen:

1.)Unterschiedliche Segmentgröße:Die partielle Trisomie 14 umfaßt jeweils verschieden große Segmente von Chromosom 14.

2.)Verschiedene Segmente:Die trisomen Segmente liegen proximal oder distal auf dem Langarm von Chromosom 14.

3.)Mosaike:In einigen Fällen liegt die Trisomie 14 zu verschiedenen Prozentzahlen im Mosaik vor.

4.)Zusätzliche Imbalance:Bei den Translokationstrisomien 14 liegen jeweils auch Teile anderer (rezipienter) Chromosomen (meist deren Telomere) trisom oder monosom vor.

5.)Cytogenetische Fehldiagnose:Der cytogenetische Befund der Trisomie 14 beruht auf einer fehlerhaften Diagnose,d.h. in Wirklichkeit liegt eine volle oder partielle Trisomie 13 oder 15 oder bei ganz kurzen Segmenten die Trisomie eines im Bandenmuster ähnlichen Segments eines anderen Chromosoms vor.

6.)Gesamtgenotyp:Der Phänotyp wird nicht nur von der bestehenden Chromosomenaberration,sondern vom gesamten individuellen Genotyp einschließlich monogener und multifaktorieller Vererbung bestimmt.

7.)Exogene Einflüsse:Der Phänotyp kann während der Schwangerschaft durch das Intrauterinmilieu,Lageanomalien,Noxen sowie durch peri- und postnatale Traumen verändert werden.

8.)Rasseneffekt:Das Patientengut umfaßt verschiedene Rassen (Indogermanen,Semiten,Indianer,Neger).So können z.B. schmale Lidspalten,leicht mongoloide Augenstellung,Indianerfalte,Gesichts- und Wangenform bei indianischen Patienten (19;24;10), evertierte Mucosalippen,kurze Nase mit weiten,antevertierten Nasenlöchern bei negroiden Patienten (34) auf dem Einfluß ihrer Rasse beruhen.

9.)Familiärer Einfluß:Ein bestimmtes Merkmal kann gehäuft innerhalb einer Familie auftreten.

10.)Geschlechtsunterschiede:Bei der Beurteilung des Phänotyps muß auch an mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede z.B. in Bezug auf Stärke und Lokalisation des Haarwuchses,Körperbau usw. gedacht werden.

11.)Alterseffekt:Dysmorphiezeichen ändern sich mit dem Alter, können auch ganz verschwinden.

12.)Mangelhafte klinische Beschreibung:Häufigkeitsunterschiede bestimmter Merkmale und somit vermeintliche Variationen im Phänotyp können aus der unsystematischen Erfassung resultieren.

13.)Fehlermöglichkeiten der Fotoanalyse:Eine Reihe von oben genannten Gefahren bei der Analyse von Fotographien der Patienten ist bei der Beurteilung des Phänotyps zu berücksichtigen (z.B.Qualität der Fotos,Blickwinkel).

6.2.1.5.Aussagekraft von Dysmorphiezeichen

Ein einzelnes Dysmorphiezeichen stellt noch keinen pathologischen Befund dar,erst aus der jeweiligen Kombination mehrerer Dysmorphiezeichen resultieren charakteristische Dysmorphiesyndrome.

Bei der Beurteilung von Dysmorphiezeichen muß berücksichtigt werden,daß jede einzelne Gesichtsregion nur eine begrenzte Zahl von Ausdrucksmöglichkeiten hat.So können z.B.Schleimhautlippen nur dick,normal breit,schmal,vorgewölbt(evertiert) oder invertiert,prominent oder retrahiert gegenüber der anderen sein.Das heißt,daß jedes einzelne Zeichen bei einer Fülle von verschiedenen chromosomal und nicht-chromosomal bedingten Störungen sowie in der Normalbevölkerung auftritt.

Kein Merkmal ist spezifisch für die Aberration eines ganz bestimmten Chromosoms,es muß nicht einmal charakteristisch für eine Chromosomenaberration überhaupt sein.

Dysmorphiezeichen sind in ihrer Konstellation spezifischer für das Erkennen eines bestimmten Syndroms als die Kombination verschiedener Fehlbildungen.Allerdings sind erstere einem Alterswandel unterworfen,sie können sich verändern oder sogar ganz verschwinden.So ist ein Epikanthus beim Neugeborenen wesentlich weniger verdächtig für das Vorliegen einer Chromosomenaberration, als wenn er sich bei einem Erwachsenen findet.

Der Übergang zwischen Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen ist fließend.So können z.B. die Dysmorphiezeichen Epikanthus,kutane Syndaktylie in starker Ausprägung zu einer Beeinträchtigung der Körperfunktion führen,während andererseits die Fehlbildung Uvula bifida keine Störung bewirkt.

6.2.2.Syndrombeschreibung

Unter Berücksichtigung der oben genannten Gesichtspunkte und Einschränkungen zeigt sich dennoch,daß bei den Patienten mit voller und partieller Trisomie 14 sehr wohl eine überzufällige,"regelhafte" Kombination verschiedener morphologischer Zeichen,vor allem in der Gesichtsbildung,vorliegt,so daß sich daraus ein Dysmorphiesyndrom definieren läßt,wie es in den jeweiligen Zusammenfassungen geschehen ist (Punkte 5.2.3.4./5.2.5.4./ 5.2.6.4.).Diese Beschreibungen sollen hier nicht mehr wiederholt werden,sondern es soll im Rahmen dieser Diskussion versucht werden,den jeweiligen Phänotyp bei voller Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaik-Form,bei partieller Trisomie 14 proximal und bei partieller Trisomie 14 distal miteinander zu vergleichen sowie,soweit möglich, auch segmentbezogen abzugrenzen.

6.2.2.1.Vergleich volle Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform

Die Definition des Syndroms der vollen Trisomie 14 in Nicht-Mosaikform ist möglich,jedoch muß hier ganz deutlich gesagt werden,daß aus nur zwei bisher bekannt gewordenen Fällen lebendgeborener Kinder (das Neugeborene dieser Kasuistik sowie die 2 1/2 jährige Patientin von MURKEN et al.1970) allein noch nicht ein umfassendes Bild bezüglich obligatorischer und fakultativer Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen gewonnen werden kann.Insbesondere unterscheiden sich beide Patientinnen in einer Reihe von Dysmorphiezeichen.So sind zwar bei beiden Kindern die Ohrmuscheln deformiert,zusätzlich sind diese bei der Patientin von MURKEN et al.1970 auffällig abstehend;während das Philtrum hier eher lang ist,wirkt es bei der in dieser Arbeit vorgestellten Patientin verkürzt.

Die Syndrombeschreibung wird etwas aussagefähiger und genauer, wenn man die Patienten mitberücksichtigt,bei denen die volle Trisomie 14 als Mosaik zu einem höheren Prozentsatz (41% bei JOHNSON et al.1979;25% bei TURLEAU et al.1980) vorliegt.

Im Vergleich dazu bieten sich die Patienten von RETHORE et al. 1975 (10% Trisomiezellen bei Lymphozyten) und MARTIN et al.1977 (8%) an,da hierbei die Trisomiezellen zu kleinen Prozentsät-

zen vorliegen.Hierbei zeigt sich die auch bei anderen Chromosomenaberrationen gemachte Erfahrung,daß Mosaikformen keine Veränderung,sondern nur eine Abschwächung des klinischen Bildes bewirken,das durch eine Trisomie 14 ohne Mosaik hervorgerufen wird.Dies gilt sowohl für die craniofacialen Dysmorphiezeichen als auch die körperliche und geistige Entwicklungsverzögerung,die weniger schwer ausgeprägt ist.Weiter sind Organfehlbildungen seltener anzutreffen,was Auswirkungen auf die Prognose hat.

Die oben genannte Patientin von RETHORE et al.1975 (10% Trisomiezellen),die bereits mit 3 Monaten vermutlich an einem Herzfehler mit Zyanose verstarb,zeigte folgende Zeichen der Trisomie 14: Mikrozephalie,hohe,vorgewölbte Stirn,Hypertelorismus, schmale Lidspalte links,einseitiger Epikanthus,breite,flache Nasenwurzel,kurze Nase mit "fleischiger" Spitze,Öffnung der Nasenlöcher nach unten,kleine,tiefsitzende dysplastische Ohren, lange Integumentaloberlippe,Spitzbogengaumen,evertierte Mucosaunterlippe,mandibuläre Retrognathie,kurzer Hals mit Hautfalten, Kamptodaktylie.

Fallbericht:Neugeboren;volle Trisomie14, 100% Trisomiezellen.

RETHORE et al.75: 2 Monate;volle Trisomie 14,10% Tr.z.

Vergleich von voller Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform: Beachte die hohe,vorgewölbte Stirn,das quadratische Gesicht mit den breiten Wangen,die kurze Nase mit den nach lateral gerichteten Nasenlöchern. Weitere Beschreibung oben im Text.

Auch bei der Patientin von MARTIN et al.1977 (8% Trisomiezellen) finden sich die typischen Zeichen der Trisomie 14:hohe,vorgewölbte Stirn,asymmetrische Lidspalten,breite flache Nasenwurzel, plumpe Nasenspitze,mandibuläre Retrognathie,kurzer Hals,Klinodaktylie V,allgemeine Hypotonie sowie ein Systolicum,deshalb V. a. Herzfehler.Insgesamt wirkt das Gesicht jedoch weitgehend unauffällig,die Patientin war auch nur relativ mäßig retardiert,

konnte mit 1 Jahr 4 Monaten einige Schritte frei laufen,noch nicht zusammenhängend sprechen.

6.2.2.2.Vergleich volle Trisomie 14 zu proximaler Trisomie 14

Vergleicht man die Gesichtsbildung der Patienten mit partieller Trisomie 14 proximal mit denen mit kompletter Trisomie 14,so sind keine auffälligen Unterschiede beim Vergleich der Dysmorphiezeichen festzustellen.Der Phänotyp der vollen Trisomie 14 wird also bereits durch die Trisomie eines bestimmten proximalen Segments von 14q hervorgerufen (weitere Abgrenzung 6.2.4.).

MURKEN et al.1970: 2 1/2 Jahre;volle Trisomie 14 (100%)

MILLER et al.1979: 2 1/2 Jahre;Trisomie 14pter→q21

Vergleich von voller Trisomie 14 mit partieller Trisomie 14q proximal:Deutliche Übereinstimmung des Phänotyps der beiden je 2 1/2 Jahre alten Patientinnen:Hohe Stirn, breite Nasenspitze,lateral gerichtete Nasenflügel,tiefsitzende,abstehende,gering differenzierte Ohren,evertierte Mucosaunterlippe,kleines Kinn.

Innerhalb der Fälle von partieller Trisomie 14 proximal,die jeweils verschiedene Segmentlängen betrifft,ändert sich zwar nicht die Gesichtsbildung;mit zunehmender Segmentgröße scheinen jedoch Organfehlbildungen,z.B.Herzfehler,häufiger zu werden.Sie sind jedoch nicht obligatorisch,auch nicht bei der vollen Trisomie 14, wie sich bei der Patientin von MURKEN et al.1970 zeigt.Das bei der vollen Trisomie 14 häufige Merkmal der Extremitätenverkürzung wird zwar in keinem Fallbericht mit proximaler Trisomie 14 angegeben;bei der Durchsicht der in manchen Publikationen abgebildeten Ganzkörperaufnahmen sind jedoch bei Patienten mit großen proximalen Trisomien,unter Einschluß von 14q23,ebenfalls verkürzte Extremitäten,vor allem verkürzte Arme,zu sehen (LO CURTO et al. 1976;PAJARES et al.1979;SURANA et al.1974,Fall A) (siehe Fotos nächste Seite).Bei Patienten mit einer kürzeren proximalen Trisomie 14 sind allenfalls auf der Ganzkörperaufnahme der Patientin von FAWCETT et al.1975 (Trisomie 14pter→q22) ebenfalls verkürzte Oberarme zu sehen.

Fallbericht:
Volle Trisomie 14

Turleau et al.
1980: Volle
Trisomie 14
25% Mosaik

Pajares et al. 1979:
Trisomie 14pter→q24

Surana et al. 1974:
Trisomie 14pter→3/3 q

Fryns et al. 1977:
14q23→qter

Georgmaneanu
et al. 1981:
14q23→qter

Je zwei Ganzkörperansichten von neugeborenen Patienten mit voller, großer proximaler und distaler Trisomie 14. Beachte die verkürzten Extremitäten, die quadratische Gesichtsform mit vorgewölbter Stirn und breiten Wangen, den kurzen Hals.

6.2.2.3. Vergleich volle Trisomie 14 zu distaler Trisomie 14

Ein Vergleich des klinischen Bildes bei voller Trisomie 14 (7 Fälle mit Mosaik- bzw. Nicht-Mosaikstatus) und partieller Trisomie 14 distal fällt schwer, da ein etwaiges Syndrom bei der geringen Zahl von Patienten mit distaler Trisomie (5 Beschreibungen bei 7 Fällen), die jeweils verschieden große Segmente umfaßt, bisher wegen der Heterogenität des Phänotyps nicht genau zu definieren ist. So können hier jeweils nur zwei Gruppen von je zwei Patienten mit distaler Trisomie 14 mit dem Patientengut bei voller Trisomie 14 verglichen werden.

Die beiden Patienten mit Trisomie der terminalen Enden von Chromosom 14q,nämlich der Banden 14q2400→qter (PFEIFFER und KESSEL 1978) bzw. 14q3100→qter (TRUNCA und OPITZ 1977),zeigen jeweils einen Phänotyp,der vom Bild der vollen Trisomie 14 deutlich abweicht (siehe Fotos bei den Fallbeschreibungen). So ist die Gesichtsform eher längsoval,die Nase lang und schmal mit schmaler Spitze,welche bei der Patientin von PFEIFFER und KESSEL 1978 nach unten gewölbt das halbe Philtrum überragt.Die Lidachsenstellung ist in diesem Fall antimongoloid,während sie bei der Patientin von TRUNCA und OPITZ 1977 mongoloid ist;die Kiefer und das Kinn wirken normal groß. Anders sind dagegen die beiden neugeborenen Patienten von FRYNS et al.1977 sowie GEORMANEANU et al.1981,die beide jeweils eine Trisomie 14q23→qter aufweisen,zu beurteilen,da sie im wesentlichen nach Beschreibung und Fotographien dem Phänotyp der vollen Trisomie 14 ähneln,wobei das auffälligste gemeinsame Merkmal die verkürzten Extremitäten,vor allem Arme, darstellen.Diese beiden Fälle haben mit einigen Fällen von proximaler Trisomie 14 ein gemeinsames trisomes Segment (siehe den Vergleich dort).So wurden bei dem Patienten von FRYNS et al.1977 die folgenden typischen Zeichen der vollen Trisomie 14 beschrieben:Hypertelorismus,tiefangesetzte Ohren,mandibuläre Mikrognathie,Kryptorchismus,Fingerfehlstellungen.Als Gefäßanomalie fand sich hier eine Aortenbogenstenose.Wie bei der in dieser Kasuistik vorgestellten Patientin lag eine Hyperlobulation der Lungen vor.Größere Fehlbildungen an Gehirn,Herz und Abdominalorganen werden nicht beschrieben.Auf der Fotographie erkennt man als weitere Dysmorphiezeichen,die typisch für die Trisomie 14 sind: quadratisches Gesicht mit breiten Wangen, breite Nasenspitze,langes Philtrum,konkave Oberlippe,Mikrogenie,kurzer Hals und verkürzte Oberarme.Nicht typisch für die Trisomie 14 sind ein beidseitiger Epikanthus,ein eigenartiger Schrei,eine Dauerretroflexion des Halses,eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit.Weiter erscheint die Stirn nicht so hoch, die Nasenwurzel nicht so flach wie bei den Fällen mit voller Trisomie 14.

GEORMANEANU et al.1981 schreiben zwar,daß ihr Patient keine auffällige Ähnlichkeit mit den bekannten Fällen von proximaler und voller Trisomie 14 aufweist,zählen aber in ihrer Phänotypbeschreibung die typischen Dysmorphiezeichen der Trisomie 14 auf:hohe,vorgewölbte Stirn,langes Philtrum (wie bei der Patientin von MURKEN et al.1970,nicht bei der in der Kasuistik vorgestellten Patientin),dünne Oberlippe,Mikroretrognathismus,tiefsitzende Ohren,kurzer Hals mit Hautüberschuß, kurze Arme,Fingerfehlstellungen,Kryptorchismus.Als Herzfehler wird ein Truncus arteriosus mit Vorhof- und Kammerseptumdefekt beschrieben.Wie bei dem Patienten von COTTRALL et al.1981 mit einer proximalen Trisomie 14pter→q24 liegt eine Agenesie des Corpus callosum vor.Nicht typisch für die Trisomie 14 sind eine Scaphocephalie,eine mongoloide Augenstellung,ein Exophthalmus,ein normal geformter Gaumen und eine nicht so flache Nasenwurzel.
Diese Fallzahl bei der distalen Trisomie 14 ist jedoch noch zu klein,um grössere Schlüsse daraus ziehen zu können.
Prinzipiell muß jedoch an die Möglichkeit gedacht werden,daß zwei verschiedene Segmente auf Chromosom 14 (proximal und distal) in trisomem Zustand den gleichen Phänotyp bewirken können.

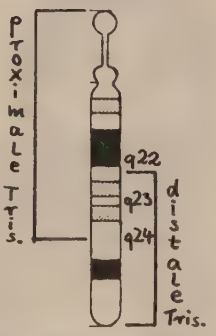
6.2.2.4.Vergleich proximale zu distaler Trisomie 14
(Fälle ohne Segmentüberschneidung)

Entsprechend dem Schema der Gruppeneinteilung unter 5.2.2.1. werden hier die Fallberichte der Gruppen A,B,C und E,F,G miteinander verglichen.Es handelt sich dabei einerseits um die Fallberichte mit proximaler Trisomie 14pter→maximal 14q22, andererseits um die Fälle mit distaler Trisomie 14qter→maximal 14q22,wobei allenfalls eine minimale Segmentüberschneidung in der Bandenmitte 14q22 vorliegen könnte.Bei dieser Untersuchung soll hier vor allem auf die oben getroffenen Feststellungen (Vergleich volle/proximale und volle/distale Trisomie 14) verwiesen werden,um langatmige Wiederholungen zu vermeiden.
Als Fazit ist zu bemerken,daß der Phänotyp bei den Fällen von proximaler Trisomie 14 (ohne Segmentüberschneidung) sich von dem der wenigen und heterogenen Fälle mit distaler Trisomie 14 weitgehend unterscheidet.Vergleicht man die Entwicklung der be-

troffenen Kinder,so zeigt sich,daß die Trisomie eines kurzen proximalen Segments von Chromosom 14 offenbar eine geringere psychomotorische Retardierung mit sich bringt als die Trisomie der terminalen Banden von 14q.

6.2.2.5.Vergleich proximale zu distaler Trisomie 14 (Fälle mit Segmentüberschneidung)

Nur wenige Fälle von proximaler Trisomie 14 (nämlich 7 von 29) haben mit Fällen von distaler Trisomie 14 (6 von 7) ein gemeinsames trisomes Segment.Es handelt sich nach dem obengenannten Schema (5.2.2.1.) einerseits um die Gruppe D,andererseits um die Gruppen E,F,G.Bei den Fällen,bei denen sich die Bruchpunkte überschneiden,es handelt sich dabei um die Banden 14q22,23,24, muß berücksichtigt werden,daß aus den jeweiligen Bruchpunktangaben nicht eindeutig hervorgeht,ob die jeweilige Bande die nicht - mitbetroffene Segmentbegrenzung ("up to") darstellt,oder ob sie zur Hälfte oder ganz miteinbezogen ist.Die Bruchpunktangaben können ungenau oder fehlerhaft sein,beides ist aber in der Regel wegen schlechter Abbildungsqualität nicht überprüfbar.Bezüglich des Vergleichs der craniofacialen Dysmorphiezeichen sei wiederum auf die Ausführungen bei den Untersuchungen volle/proximale bzw. volle/distale Trisomie 14 verwiesen.Auffällig ist eine Zunahme der Organfehlbildungen (Herz,Gehirn) als auch der körperlich-geistigen Retardierung vor allem bei Patienten mit sehr großen trisomen proximalen bzw. distalen Segmenten,wobei als gemeinsames Segment die Banden 14q22→q24 vorliegen.Weiter zeigen sich auf Ganzkörperfotos von Patienten mit großer proximaler Trisomie 14 (bis Mitte der Bande 14q24) wie bei vielen Patienten mit voller als auch distaler Trisomie 14 (wenn diese mindestens bis zur Mitte der Bande 14q23 reicht) als gemeinsames Merkmal Verkürzungen der Extremitäten,vor allem der Arme.



Schematische Darstellung der Segmentüberschneidung bei proximaler und distaler Trisomie14

6.2.2.6.Zusammenfassung

Vergleicht man die bisher bekannt gewordenen Fälle von voller und partieller Trisomie 14,so läßt sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur ein craniofaciales Dysmorphiesyndrom definieren,das

sich sowohl bei den Patienten mit voller Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform als auch mit partieller Trisomie 14 proximal zeigt.Weitere verschiedene eventuell bestehende Syndrome, die auf der Trisomie verschiedener Segmente von Chromosom 14 beruhen könnten,lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht definieren.

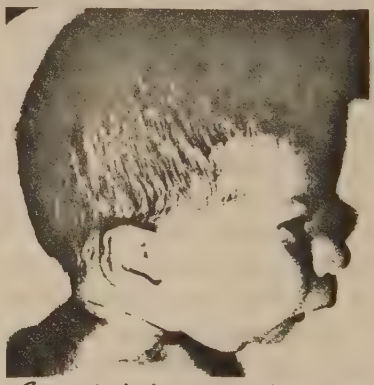
Murken et al. 1970:
2½ J. Volle Trisomie 14

Reiss et al. 1972: Neugeboren
14pter→q24 M 56%L 94%F

Raoul et al. 1975:
1½ J. 14pter→q22

Trisomie 14 auf einen Blick:
Frontansicht ausgewählter Fälle mit voller und partieller proximaler Trisomie 14.

Surana et al. 1974: 6 Monate a.3/3 14q



Reiss et al. 1972: 2 Wochen
14pter→q24 Mosaik 56%L 94%F

Fallbericht: Neugeboren
Volle Trisomie 14

Trisomie 14 auf einen Blick:
Seitansicht ausgewählter Fälle mit voller und proximaler Trisomie 14.Beachte die hohe,vorgewölbte Stirn,die eingesunkene Nasenwurzel,die abgerundete Nasenspitze,die tiefsitzenden Ohren,die mandibuläre Mikrognathie,den kurzen Hals.

Mit zunehmendem Alter verändert sich der Phänotyp der betroffenen Patienten in typischer Weise:das Gesicht wird länglicher (vorher quadratisch),die Nase erreicht fast normale Länge,auch der anfangs relativ weite Interalarabstand verringert sich; die Nasenwurzel bleibt breit,die Nasenspitze etwas plump.Die ältesten bekannten Patienten sind 16 bzw. 18 Jahre alt,so daß über die weitere Entwicklung im Erwachsenenalter noch keine Aussagen möglich sind.
Auf den folgenden Fotos ist die einheitliche charakteristische Gesichtsbildung älterer Patienten mit Trisomie 14 zu sehen.

Muldal et al. 1973:
16 Jahre ca. ½ 14q

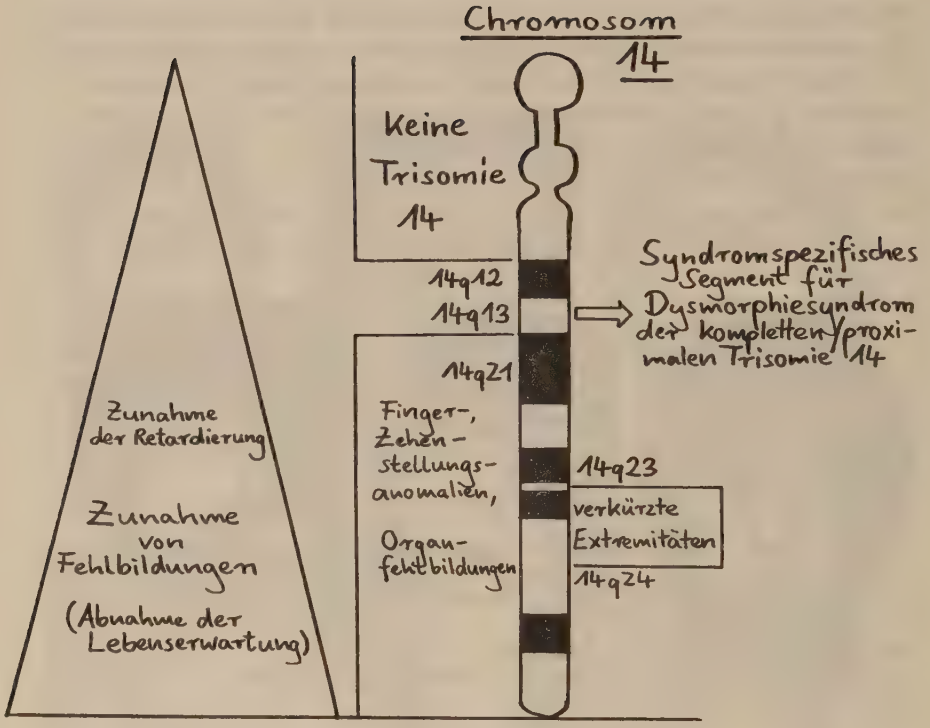
Fryns et al. 1974:
7 Jahre kurzes 14q

Yeatman und Riccardi 1976:
12 Jahre 14pter→q22

Trisomie 14 bei älteren Kindern (Beschreibung im Text)

6.2.3.Syndrom- bzw. merkmalsspezifische Segmente

In dem folgenden Schema wird bereits zu Beginn dieses Absatzes ein Überblick über die aus den bisher bekanntgewordenen Fällen mit Trisomie 14 erarbeiteten Erkenntnisse,also die mutmaßlichen syndrom- bzw. merkmalsspezifischen Segmente,gegeben.
Die Begründungen für die jeweilige Zuordnung folgen im Text.
Zur Untersuchung der Frage,ob bestimmte Merkmale jeweils einem ganz bestimmten trisomen Segment zugeordnet werden können,wurde bei jedem einzelnen Dysmorphiezeichen sowie den Fehlbildungen anhand der klinischen Tabellen entsprechend den cytogenetischen Gegebenheiten geprüft,ob sie jeweils nur beim Vorliegen eines bestimmten trisomen Segments auftreten.In diesem Zusammenhang



Schematische Darstellung der bisherigen Erkenntnisse über syndrom- und merkmalsspezifische Segmente bei der Trisomie 14.

muß darauf hingewiesen werden,daß ein einzelnes Dysmorphiezeichen und eine einzelne Fehlbildung für sich allein keinesfalls spezifisch für die Trisomie 14 ist und daß die einzelnen Merkmale auch bei zahlreichen anderen chromosomalen sowie nicht-chromosomalen Störungen auftreten können.So treten z.B. die bei der Trisomie 14 zum Teil gefundenen Herzfehler auch zu 40% bei der Trisomie 21 auf,ein Kryptorchismus liegt bei fast allen autosomalen Aberrationen vor,auch die Verkürzung der oberen Röhrenknochen ist ein häufiges Dysmorphiezeichen und nicht auf die Trisomie 14 beschränkt (88).

Tritt ein bestimmtes Merkmal,zum Beispiel auch eine bestimmte Fehlbildung,erst ab einer gewissen Segmentgröße auf,so liegt der Schluß nahe,daß an diesem Übergang ein merkmalsspezifisches Segment beginnt.Prinzipiell muß jedoch gleichzeitig daran gedacht werden,daß möglicherweise das Auftreten dieses Merkmals mit der Größe der chromosomalen Imbalance zusammenhängt und es nicht auf eine einzelne bestimmte trisome Bande lokalisiert werden kann.

6.2.3.1.Craniofaciale Dysmorphien

Auf der Suche nach einem bestimmten Segment auf dem Chromosom 14,dessen Trisomie bereits ausreicht,den typischen Phänotyp der Trisomie 14 zu bewirken,wurden die Fälle von voller und partieller Trisomie 14 entsprechend den cytogenetischen Gegebenheiten in Gruppen (5.2.2.1.) eingeteilt.Es muß hier noch einmal darauf hingewiesen werden,daß für einen exakten Vergleich dieser Gruppen und die Bestimmung etwaiger gemeinsamer Segmente die Bruchpunktangaben in der Regel nicht genau genug sind (siehe oben).

1.)Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 14

Wie man aus den Untersuchungen von Robertson`schen Translokationen weiß,bei denen die kurzen Arme der beteiligten akrozentrischen Chromosomen verlorengingen,haben diese offenbar keinen phänotypischen Effekt bzw. sind kompensierbar.Das syndromspezifische Segment muß also auf dem langen Arm von Chromosom 14 liegen.

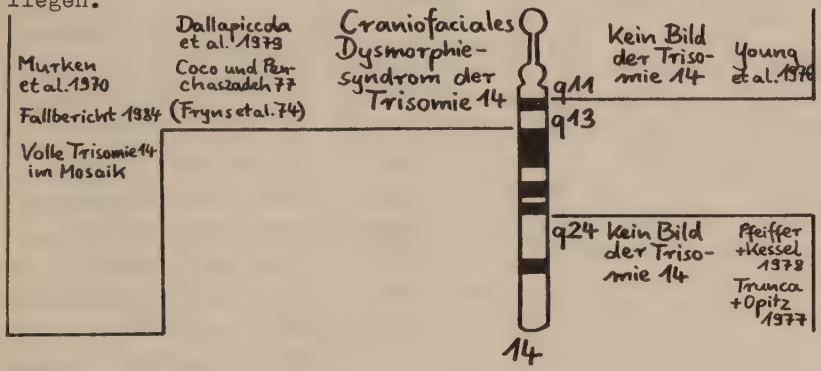
2.)Abgrenzung eines proximal gelegenen syndromspezifischen Segments

Wie aus der tabellarischen Auswertung und der Zusammenfassung der Fallberichte von partieller Trisomie 14q proximal zu ersehen ist (siehe dort),findet mit zunehmender Segmentgröße keine auffällige Änderung des craniofacialen Dysmorphiesyndroms statt. Eine Abgrenzung oder Abstufung innerhalb der beteiligten Banden ist also nicht möglich.So sehen z.B. Kinder mit der Trisomie 14pter→q21 (z.B.MILLER et al.1979,siehe auch 6.2.2.3.) sowohl Kindern mit einem größeren proximalen Segment,nämlich 14pter→ 14q24 (z.B.REISS et al.1972;PAJARES et al.1979) als auch Patienten mit voller Trisomie 14 (z.B.MURKEN et al.1970) ähnlich.Eindeutige phänotypische Unterschiede sind nicht herauszuarbeiten.

Die Frage lautet also,wie klein das trisome proximale Segment sein darf,um noch das Dysmorphiesyndrom der Trisomie 14 zu bewirken.
Als Schlüsselfälle bieten sich die Fallberichte von DALLAPICCOLA et al.1979 sowie COCO und PENCHASZADEH 1977 an,bei denen jeweils eine Trisomie 14pter→q13 vorliegt.Die Fallberichte, bei denen ein noch kürzeres proximales Segment trisom vorliegt, können aus folgenden Gründen nicht für eine klare Bandenabgrenzung herangezogen werden:
Bei der Patientin von LAURENT et al.1973 liegt eine zusätzliche Monosomie für den größten Teil von Chromosom 21,nämlich 21pter→21q21 vor,deren Auswirkung auf den Phänotyp nicht abzuschätzen ist (modifizierte Trisomie 14). Bei der Patientin von YOUNG et al.1976 mit Trisomie 14pter→q11 wird die Gesichtsbildung entscheidend durch die bestehende Craniostenose der Sagittalnaht geprägt und ähnelt nicht der Trisomie 14. Bei der Patientin von FRYNS et al.1974,die das typische Bild der Trisomie 14 bei älteren Kindern zeigt,fehlt eine genaue Bandenangabe,die Trisomie soll ein "ganz kurzes Stück von 14q" umfassen.

Beide obengenannten Schlüsselfälle zeigen noch den typischen Phänotyp der Trisomie 14: Bei dem Patienten von DALLAPICCOLA et al.1979(ohne Fotos) mit proximaler Trisomie einschließlich der ganzen Bande 14q13 werden beschrieben (im Alter von 4 Wochen): antimongoloide Augenstellung,flacher Nasenrücken mit runder Nasenspitze und antevertierten Nasenlöchern,langes Philtrum,tiefsitzende,leicht deformierte Ohren,mandibuläre Retrognathie,kurzer Hals mit Hautüberschuß,also alles Zeichen der Trisomie 14.Mit 8 Jahren fanden sich Wachstums- und psychomotorische Retardierung,eine vorgewölbte Stirn,Strabismus,dünne Oberlippe,Spitzbogengaumen,Kryptorchismus,also alles Merkmale, die mit der Trisomie 14 vereinbar sind.
Auch im zweiten Schlüsselfall von COCO und PENCHASZADEH 1977 zeigt die 3jährige Proposita die typische Gesichtsbildung von älteren Kindern mit Trisomie 14: relativ hohe,breite Stirn, die charakteristische Nasenform,herabgezogene Mundwinkel,Spitzbogengaumen,kleine tiefsitzende,leicht deformierte Ohren,kleines Kinn,kurzen Hals.Der Hypotelorismus,der Strabismus und die Mikrophthalmie finden sich ebenfalls bei einer Reihe anderer

Trisomie-14-Fälle.Auch hier zeigte sich eine allgemeine Retardierung,wobei die geistige Entwicklung eher mäßig verzögert war.
Beide Schlüsselfälle weisen also die typischen Dysmorphiezeichen der Trisomie 14 auf,lediglich Finger- und Zehenfehlstellungen und Organfehlbildungen werden nicht beschrieben.
Es reicht also offenbar die Trisomie 14pter→q13 aus,den Phänotyp der Trisomie 14 zu bewirken,während bei zunehmender Segmentgröße lediglich der Grad der psychomotorischen Retardierung sowie die Häufigkeit von Fehlbildungen zunehmen.
Somit dürfte auch bei der oben genannten Patientin von FRYNS et al.1974 zumindest eine Trisomie 14pter→q13 oder q21 vorliegen.



Schematische Darstellung der Abgrenzung des syndromspezifischen Segments,welches das craniofaciale Dysmorphiesyndrom der vollen/proximalen Trisomie 14 bewirkt.

3.)Abgrenzung eines distal gelegenen syndromspezifischen Segments

Aus den in 6.2.2.4. durchgeführten Untersuchungen über die Schlüsselfälle von GEORMANEANU et al.1981 sowie FRYNS et al. 1977 läßt sich ein zweites syndromspezifisches Segment vermuten,das die Banden 14q23→q24 umfassen müßte,da die zwei Patienten von PFEIFFER und KESSEL 1978 sowie TRUNCA und OPITZ 1977,die lediglich für die terminalen Banden von 14q trisom sind,eine für die Trisomie 14 uncharakteristische Gesichtsbildung aufweisen (siehe dort).

6.2.3.2.Stamm-Fehlbildungen

Mit zunehmender Segmentgröße treten sowohl bei proximaler als auch distaler Trisomie 14 vermehrt Organfehlbildungen,vor allem Herzfehler,auf.Dies könnte seine Ursache in der Größe der chromosomalen Imbalance haben.Sucht man dennoch nach einem etwaigen merkmalsspezifischen Segment,so sei hier anzumerken, daß Patienten mit einer Trisomie proximal und distal des Segments 14q21→q24 keine Organfehlbildungen aufweisen.
Dabei treten Spaltbildungen des Gaumens bereits bei Patienten mit partieller Trisomie 14pter→q21 (33;28;14 A+B) sowie mit voller (16;dieser Fallbericht),nicht jedoch bei distaler Trisomie (ab 14q22→qter) auf.Ein etwaiges merkmalsspezifisches Segment könnte also auf 14q21 liegen.
Bei den seltenen Gehirnfehlbildungen findet sich bei je einem Patienten mit großer Trisomie 14 proximal bzw. distal eine Agenesie des Corpus callosum (COTTRALL et al.1981:14pter→q24; GEORMANEANU et al.1981:14q23→qter).Diese Patienten haben als gemeinsames trisomes Segment 14q23→q24. Bei der hier vorgestellten Patientin mit voller Trisomie 14 lag eine Holoprosenzephalie mit Verschmelzung der Frontallappen vor.Ein eher unspezifisches Merkmal,eine cerebrale Atrophie wurde von PETERSON et al.1970(Trisomie 14pter→q21) und SURANA et al.1974 (Trisomie 14q-) beschrieben,bei der Patientin von MURKEN et al.1970 mit voller Trisomie 14 waren die Ventrikel erweitert. In insgesamt drei Fällen wurde eine Hyperlobulation der Lungen festgestellt, und zwar bei der Patientin dieser Kasuistik,sowie in zwei Fällen mit distaler Trisomie 14q22oder23→qter (WAHLSTRÖM 1974;FRYNS et al.1977),nicht bei proximaler Trisomie.
Fehlbildungen des Intestinal- und Urogenitalsystems sind ebenfalls selten,sehr variabel,betreffen jeweils verschiedene Organe,ein spezifisches Merkmal kann nicht angegeben werden.Sie treten eigentlich erst bei Patienten mit großer proximaler Trisomie 14pter→q24 auf: rektale Stenose(25);Beckenniere(18); Agenesie der rechten Niere,Meckel`sches Divertikel(4).Bei zwei Patienten mit Aplasie der Gallenblase(27) bzw. einem Coecum mobile(31) fehlen genaue Bandenangaben.Bei Patienten mit distaler Trisomie 14 wurde einmal ein anormaler Leberlappen gefunden(35).Die vorgestellte Patientin mit voller Trisomie 14 wies ein Meckel`sches Divertikel und eine große Nebenmilz auf.

Die häufigsten Fehlbildungen treten am Herzen auf,darunter dreimal eine Fallot`sche Tetralogie (REISS et al.1972:Mosaiktrisomie 14pter→q24;JOHNSON et al.1979:komplette Trisomie 14 im Mosaik;BRIDGMAN und BUTLER 1980:Trisomie 14q22→qter), zweimal ein Ventrikelseptumdefekt (RAY et al.1979:14pter→q21; SURANA et al.1974:14q-),je einmal ein AV-Kanal (Kasuistik), ein Septum-secundum-Defekt (SHORT et al.1972:14q-),Truncus arteriosus (GEORMANEANU et al.1981:14q23→qter).Weitere Herzfehler wurden nicht präzisiert,oft wird nur wegen eines Systolicums der Verdacht auf einen Herzfehler geäußert.

6.2.3.3.Extremitäten-Fehlbildungen/Verkürzungen

Wie bei den oben durchgeführten Vergleichen von voller,proximaler und distaler Trisomie 14 festgestellt wurde,finden sich Verkürzungen der Extremitäten,vor allem der Arme,sowohl bei der Mehrzahl der Patienten mit voller Trisomie 14 (Kasuistik; 16;10;34) als auch bei denjenigen Patienten mit proximaler bzw. distaler Trisomie 14 (8;9;12;18;31),bei denen eine Überschneidung in den Banden 14q23→q24 vorliegt.Das merkmalsspezifische Segment könnte also in diesem Bereich liegen.Allerdings sind auch in der Ganzkörperfotographie der Patientin von FAWCETT et al.1975 verkürzte Oberarme zu sehen,wobei hier eine Trisomie 14pter→q22 vorliegt,so daß hierbei keine Segmentüberschneidung mit Fällen mit distaler Trisomie 14 besteht. Finger-,Fuß- und Zehenfehlstellungen bzw.-fehlbildungen finden sich bereits bei Patienten mit kurzer proximaler Trisomie als auch größerer distaler Trisomie (8;9),nicht jedoch bei den beiden Patientinnen mit Trisomie der terminalen Banden ab 14q24 bzw. 14q31→qter (22;32).

6.2.3.4.Sonstige Auffälligkeiten (Immunsystem,Enzyme, Dermatoglyphen)

Eine muskuläre Hypertonie kann schon bei relativ kleiner proximaler Trisomie 14 auftreten (5;11),während bei den zwei Patienten mit Trisomie der terminalen Banden 14q24 bzw.q31→qter (22; 32) eine allgemeine Hypotonie beschrieben wird.

Weiter kann sich ebenfalls bei Patienten mit kurzer proximaler Trisomie 14 eine Krampfneigung und/oder ein anomales EEG zeigen (29;3).

Dagegen treten rezidivierende oder schwere Infekte,die auch

ein Zeichen für Immunschwäche sein können,eher bei Patienten mit einem größeren trisomen proximalen Segment auf (ab Trisomie 14pter→q22 bis hin zur kompletten Trisomie 14):

1.)Immunsystem

Auffallend ist,daß innerhalb des Patientenguts mit voller und partieller Trisomie 14 eine deutlich erhöhte Infektanfälligkeit besteht.Dies ist ebenfalls bei anderen Chromosomenaberrationen bekannt.

Auch bei den Todesfällen stehen neben den Organfehlbildungen schwere Infektionen,vor allem Pneumonien,im Vordergrund.Diese Infektionen treten vor allem bei Patienten mit Trisomie eines größeren Segments,nämlich ab 14pter→q22,auf,während bei den Patienten mit einer kleineren Trisomie nur noch im Fall von FRYNS et al.1974 (ganz kurzes 14q-) rezidivierende Affektionen des oberen Respirationstrakts genannt werden.

Diese Infektanfälligkeit von Patienten mit Trisomie 14 legt den Verdacht auf Störungen im Immunsystem nahe,diesbezügliche Untersuchungen wurden jedoch nur in Einzelfällen durchgeführt. Bei drei Patienten war der Thymus zu klein (27;8;4),bei einem weiteren (12) fehlte der Thymusschatten im Röntgenbild,während hier die B- und T-Lymphozyten unauffällig waren.Wurden bei der Patientin von MURKEN et al.1970 erniedrigte Immunglobuline IgA und IgM gefunden,so waren sie im Fall der Mosaiktrisomie von MARTIN et al.1977 (8% Trisomiezellen) im Normbereich,bei dem Patienten von LO CURTO et al.1976 (Trisomie 14pter→q24) sogar erhöht.

Insgesamt läßt sich aus den bislang vorliegenden Informationen über das Immunsystem bei Patienten mit Trisomie 14 deren erhöhte Infektanfälligkeit nicht ausreichend erklären.Ein Ansatz zur Beantwortung dieser Frage könnte vielleicht die allgemeine Feststellung sein,daß während normalerweise in jeder somatischen Zelle das Genom komplett ist,wobei der größere Teil jeweils inaktiv ist,die Differenzierung der antikörperproduzierenden B-Lymphozyten und Plasmazellen über Deletionen und Translokationen ihres Chromosomenbestandes abläuft (88).

2.)Enzym-Untersuchungen

Bei einigen Patienten,so z.B. der Patientin von MURKEN et al. 1970, wurden die Aktivitäten einer Reihe von verschiedenen Enzymen gemessen,auffällige Abweichungen vom jeweiligen Normbereich wurden nicht festgestellt.Lediglich bei der Patientin

von SOUDEK et al.1978 mit Trisomie 14pter→q21 wurde gezielt ein Enzym untersucht,dessen Genlocus auf Chromosom 14 bekannt ist.Die Aktivität der Nucleosid-Phosphorylase (NP) in den Erythrozyten der Patientin war hierbei etwa 50% größer als bei Normalbefunden.

3.)Dermatoglyphen

Die Musterkombination von Hautleisten und Furchen an Fingerbeeren,Handflächen und Fußsohlen kann so charakteristisch sein, daß es möglich ist,bestimmte Chromosomenaberrationen,so zum Beispiel die Trisomie 21 und 9p,allein anhand der Analyse der Dermatoglyphen zu diagnostizieren (61;94).

Bedauerlicherweise wurden die Dermatoglyphen bei den insgesamt 43 Fällen von voller und partieller Trisomie 14 nur 13mal untersucht,eine einheitliche,typische Musterkombination läßt sich aus den vorhandenen Unterlagen nicht erkennen.

Nur in einem einzigen Fall werden die Dermatoglyphenbefunde ausführlich dargestellt (23),sechsmal erfolgte lediglich eine kurze Beschreibung (3;28;14;11;31;10),in weiteren sechs Berichten wird nur angegeben,daß keine charakteristischen Anomalien, keine bemerkenswerten Abweichungen gefunden wurden (1;33;26;2; 21;22).Insgesamt gesehen scheint eine relative Vermehrung der Bogenmuster zu bestehen (23;28;14;3),in anderen Fällen werden jedoch vor allem Ulnarschleifen gesehen (31;2;10).Anomale Positionen der Triradien und anomale Furchen werden nur in Einzelfällen beschrieben.

6.2.3.5.Entwicklung und Prognose

Bei Patienten mit den drei häufigsten Trisomien 21 (1:700 Lebendgeborene),18 (1:3000) und 13 (1:5000) gibt es offenbar nur beim Mongolismus genügend statistische Daten über deren weitere Entwicklung. So überleben von Patienten mit Trisomie 18 nur etwa 10%,bei Trisomie 13 etwa 18% das erste Lebensjahr. Bei älteren mongoloiden Patienten liegt das Reifealter höher als das Intelligenzalter (z.B. 11 bzw. 6 Jahre bei einem chronologischen Alter von 36 Jahren).Mongoloide Frauen sind fertil,ihre Nachkommenschaft ist zu etwa 50% wieder trisom für Chromosom 21,während offenbar mongoloide Männer infertil sind (88).

Bezüglich der weiteren Entwicklung von Patienten mit Trisomie 14 liegen bei der geringen Fallzahl nur wenige Informationen vor:

1.)Angaben zur somatischen,psychomotorischen und mentalen Entwicklung bei Trisomie-14-Patienten

Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt,sind in fast allen Publikationen die Angaben zur körperlichen und geistig-seelischen Entwicklung der Patienten mit Trisomie 14,soweit sie die Neugeborenen- und Säuglingsphase überleben,meist sehr pauschal unter einem Begriff wie "mäßiggradige" oder "erhebliche" Retardierung zusammengefaßt.In Einzelfällen werden einige anthropometrische Daten in bestimmten Altersstufen,als auch Erläuterungen zur psychomotorischen Entwicklung (Sitz-,Laufalter, Sozialverhalten,Lernfähigkeit) angegeben.Derzeit sind also mangels einheitlicher Untersuchungsverfahren oder gezielter genormter Entwicklungs- und Intelligenztests mit umfassenden Informationen über z.B. die Sprachentwicklung und andere intellektuelle und soziale Fähigkeiten Aussagen über eine eventuelle trisomie-14-spezifische Art und Grad der geistigen Retardierung nicht möglich.Die aus den bisherigen Fallberichten vorliegenden geringen Angaben zur allgemeinen Entwicklung und Lebenserwartung werden unter Punkt 3.)Prognose zusammengefaßt (siehe dort).
Im folgenden Punkt 2.) soll eine Komponente der somatischen Entwicklung,nämlich die des Knochenalters,gesondert betrachtet werden,da hierzu mehrere Autoren Angaben gemacht haben:

2.)Knochenalter

Normalerweise wäre bei den Patienten im Zusammenhang mit ihrer allgemeinen Entwicklungsverzögerung auch ein gegenüber dem Lebensalter retardiertes Knochenalter zu erwarten (88).Dies trifft auch zu bei einigen Patienten mit voller und proximaler Trisomie 14 (10;31;33;7). Bei der Patientin von COCO und PENCHASZADEH 1977 mit der kurzen Trisomie 14pter→q13 entsprach das Knochenalter dem chronologischen,auch bei dem Patienten von LO CURTO et al.1976 mit relativ großer Trisomie 14pter→q24 war das anfangs sogar fortgeschrittene Knochenalter bei einer späteren Kontrolle normal. Auf der anderen Seite ist auch ein gegenüber dem Lebensalter fortgeschrittenes Knochenalter möglich,wie sich bei den Patientinnen von MURKEN et al.1970 mit voller Trisomie 14 als auch von PFEIFFER et al.1973 mit distaler Trisomie 14q22 oder 23→qter zeigt.
Ein einheitliches Bild und entsprechende Schlüsse lassen sich aus diesen Befunden nicht gewinnen.

3.)Prognose

Nur äußerst selten endet eine Schwangerschaft bei der Trisomie 14 erfolgreich.Die Lebenserwartung der Lebendgeborenen hängt offenbar mit der Größe des trisomen Segments von Chromosom 14 und damit der Anwesenheit von Organfehlbildungen zusammen.

Die Hälfte der Patienten mit voller Trisomie in Mosaik- und Nicht-Mosaikform sowie mit partieller Trisomie 14q distal sowie ein Viertel der Patienten mit partieller Trisomie 14q proximal verstarb bereits im ersten Lebensjahr,oft im Zusammenhang mit schweren Infektionen.Bei allen verstorbenen Kindern,die zur Untersuchung gelangten,fanden sich Organfehlbildungen.Bei den verstorbenen Kindern mit proximaler Trisomie reichte das Segment mindestens bis 14pter→q22.

Die übrigen Kinder sind ausnahmlos in ihrem Körperwachstum und ihrer psychomotorischen Entwicklung retardiert,wobei letztere offenbar bei Patienten mit kurzer proximaler Trisomie 14 geringer ausgeprägt ist als bei Patienten mit einem größeren proximalen Segment als auch bei Trisomie der terminalen Enden des langen Arms von Chromosom 14.

Die ältesten beschriebenen Patienten sind 16 bzw. 18 Jahre alt (beide mit partieller Trisomie 14q proximal),so daß über die weitere Entwicklung in Pubertät und Erwachsenenalter einschließlich der Fertilität derzeit keine Aussagen gemacht werden können.

Therapeutisch sind nur symptomatische Maßnahmen möglich,durch operative Korrektur von z.B. Herzfehlern,Gaumenspalten und durch gezielte psychagogische Förderung in geeigneten Institutionen läßt sich wohl nur die gröbste Not lindern.

6.2.3.6.Diagnostischer Wert der Syndrombeschreibung

Prinzipiell ist nach der in dieser Arbeit aufgestellten Syndrombeschreibung für neugeborene und ältere Kinder die klinische Diagnose der Trisomie 14 bei betroffenen Kindern möglich.

Nur dürfte die in dieser Arbeit aufgestellte Definition dieses Syndroms wegen seiner doch vorhandenen phänotypischen Variabilität,des Fehlens eines ganz bestimmten richtungweisenden pathognomonischen Zeichens (wie z.B. Hexadaktylie) trotz der oft verblüffenden Ähnlichkeiten in der Gesichtsbildung und wegen des extrem seltenen Auftretens für die klinische Erkennung betroffener Kinder nur von begrenztem Wert sein.

6.2.4.Eigener Fall

Hier muß zunächst auf die unter Punkt 6.2.1. getroffenen Einschränkungen verwiesen werden.Das nach 12 Tagen verstorbene Neugeborene wurde nicht nach einem systematisierten Dysmorphiezeichenkatalog untersucht,ich selbst habe das Kind nie gesehen und konnte meine Informationen nur aus den vorhandenen klinischen Unterlagen,dem Autopsiebefund und vor allem den Fotos der Probandin gewinnen.Somit muß zugegeben werden, daß die Befunde unvollständig sind und die Beurteilung der zwei vorhandenen Fotos den oben genannten Fehlermöglichkeiten unterworfen ist.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien läßt sich dennoch eindeutig feststellen,daß die Probandin die wesentlichen Dysmorphiezeichen der Trisomie 14 aufweist,eine erneute Aufzählung würde hier zu weit führen.

Bei der auffälligen Schädelform der Proposita mit Dolichocephalie,hoher,breiter Stirn mit vorgewölbten Frontal- und Parietalknochen soll nicht unerwähnt bleiben,daß nach Aussage des behandelnden Kinderarztes der Vater und dessen Verwandte eine ähnliche ausladende Schädelform aufweisen.

Untypisch ist die trotz kurzer,charakteristisch geformter Nase eher kurz wirkende Integumentaloberlippe,während Mundform mit der bogenförmigen Mucosaoberlippe wiederum der Trisomie 14 entspricht.Das Kinn an sich scheint in der Seitaufnahme eher klein zu sein mit ausgeprägten Kinnfalten,ebenfalls typische Befunde der Trisomie 14.

Die im Vergleich zur Rumpfgröße kurzen Extremitäten wurden auch bei den meisten anderen Fällen mit voller Trisomie 14 in Mosaik- und Nicht-Mosaikform sowie bei den oben vorgestellten Patienten mit partieller Trisomie 14q distal und großer proximaler Trisomie 14 gefunden (siehe dort).

Fehlbildungen an Gehirn,Lunge und Herz wurden ebenfalls bei anderen Patienten mit voller und partieller Trisomie proximal als auch distal beschrieben (siehe dort sowie Punkt 6.2.5.).Fehlbildungen an Gehirn und Lunge sind bei der Trisomie 14 eher selten; die häufiger auftretenden Herzfehler sind jedoch auch bei der vollen Trisomie 14 nicht obligat,wie sich an der Patientin von MURKEN et al.1970 zeigt.

Da das in dieser Dissertation vorgestellte Neugeborene bereits nach 12 Tagen vermutlich auf dem Boden des komplizierten Herzfehlers verstarb,sind Aussagen über die weitere Entwicklung mit Gedeihstörung,Krampfneigung,Infektanfälligkeit und psychomotorischer Retardierung nicht möglich.

6.3.Empfehlungen für zukünftige Falluntersuchungen

Zum Abschluß dieser Dissertation möchte ich die bei der Bearbeitung dieses Themas gewonnenen Erkenntnisse sowie die bei der Auswertung der publizierten Fallberichte gemachten Erfahrungen in Empfehlungen umsetzen für eine umfassende Untersuchung zukünftig entdeckter Fälle mit Trisomie 14 als auch anderer Chromosomenaberrationen.Ziel ist es,auf der Basis von systematisierten,damit lückenlosen und vergleichbaren cytogenetischen und klinischen Informationen zu einer immer aussagekräftigeren und genaueren Syndrombeschreibung zu gelangen.

6.3.1.Cytogenetische Untersuchungen

Zur Diagnosesicherung und vor allem zur präzisen Bestimmung der jeweiligen trisom vorliegenden Segmentgröße wäre die Verwendung immer genauerer und verfeinerter Bandenfärbetechniken wünschenswert (110).

Für die Vergleichbarkeit der einzelnen Fälle,die Abgrenzung voneinander und die Suche nach merkmals- und syndromspezifischen Segmenten muß bei der Bruchpunktangabe klar hervorgehen, inwieweit die genannte Bande oder Unterbande miteinbezogen ist. So konnte z.B. das syndromspezifische Segment der Trisomie 21 innerhalb der Bande 21q2200 bis q2207 lokalisiert werden,wobei die meisten Gene sogar im proximalen Drittel von 21q22 vermutet werden (94).

Weiter empfehlen sich zur Diagnosebestätigung Aktivitätsmessungen der Enzyme,deren Genloci bereits auf Chromosom 14 ermittelt wurden (NP,TRP-RS,CK-BB).

6.3.2.Klinische Untersuchungen

Bei der Auswertung der für diese Kasuistik relevanten Fälle aus der Literatur zeigte sich,daß mangels einheitlicher Untersuchungs- und Beschreibungskriterien eine Vergleichbarkeit oft erschwert war.Mit einem Satz:Je mangelhafter und lückenhafter die von den verschiedenen Autoren gelieferten Informationen sind, desto schwerer und ungenauer sind klinische Schlüsse zu ziehen.

Die Diagnose eines relativ einheitlichen Phänotyps wie dem des DOWN-Syndroms (Trisomie 21) kann schon aufgrund der klinischen Untersuchung gestellt werden.Dabei spielt die Fähigkeit des diagnostischen Blicks eine wichtige Rolle,bestimmte Symptomkombinationen und ihre Muster rasch zu erfassen,nach der Erinnerung miteinander zu verknüpfen und aufgrund von Erfahrungen gewissen Kategorien zuzuordnen.Diese "Syndromatologie" muß sich heute noch vorwiegend auf das Gedächtnis und die Kombinationsfähigkeit des einzelnen Untersuchers stützen,hat sich in Zukunft aber mehr und mehr auch der Datenverarbeitungstechnik für die Differenzierung der mannigfaltigen Syndrome zu bedienen.Auch für diesen Zweck ist jedoch zuerst eine klinisch-phänomenologische Ordnung der durch die Untersuchung gewonnenen Befunde erforderlich.Aus diesem Grund haben schon verschiedene Institute - meist für den internen Gebrauch - genormte Untersuchungsbögen entworfen,um über wohl definierte Dysmorphiezeichen zu einer besseren Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit der einzelnen Fälle zu kommen.Auch an der Genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik der Universität München entstand eine solche Arbeit (60;91).

1.)Systematisierter Untersuchungsbogen

Ein solcher systematisierter Untersuchungsbogen mit vollständiger Erfassung aller möglichen Dysmorphiezeichen,deren Vorhandensein oder Fehlen durch Ankreuzen vermerkt wird,böte die besten Grundlagen für eine spätere umfassende Syndrombeschreibung (z.B. einschließlich der bislang selten beschriebenen Beschaffenheit von Haut und Haaren).

Praktikabel ist eine solch langwierige und gründliche Erfassung im Klinikalltag natürlich nur,wenn sie auf Kinder mit unklarem Dysmorphiesyndrom beschränkt bleibt oder wenn erfahrene Untersucher hierfür freigestellt werden.

Unbedingt ist das Alter des Kindes bei der jeweiligen Untersuchung anzugeben,da sich bis auf die Ausbildung der Ohrmuscheln und die Dermatoglyphen eigentlich jedes Dysmorphiezeichen verändern kann.

2.)Metrische Erfassung
Noch aufwendiger,aber auch ergiebiger für weitere Analysen wäre die exakte anthropometrische Vermessung des ganzen Körpers.Hierbei handelt es sich um eine Fülle von Daten einschließlich der verschiedenen Gesichtsmessungen,Umfangs- und Längen-(auch der einzelnen Extremitätenteile!)Messungen und die Gewichtsangabe.

3.)Zeichnerische Dokumentation
Hier können z.B. in vorbereitete schematische Darstellungen z.B. eines normalen Ohrmuschelaufbaus Abweichungen eingezeichnet werden,die evtl. verbal nur schwer zu beschreiben sind.

4.)Fotographische Dokumentation
Hier sind vor allem einheitliche Perspektiven zu fordern.
So sollten die Frontalaufnahmen des Gesichts exakt von vorn, also in der medianen Sagittalebene,auf jeweils gleicher Höhe, z.B. der Gesichtsmitte,also möglichst nicht von schräg unten oder oben, und bei normaler Kopfhaltung durchgeführt werden.
Seitaufnahmen sollten genau im rechten Winkel zu den Frontansichten,ebenfalls auf halber Schädelhöhe und bei normaler Kopfhaltung (sonst können z.B. bei Nackenbeugung tiefsitzende Ohren vorgetäuscht werden) erfolgen,so daß Gesicht und Nase genau im Profil erscheinen.
Weiter wäre für die Dokumentation eine in Höhe der Körpermitte fotographierte Ganzkörperaufnahme wünschenswert,um z.B. eventuell nicht beschriebene Befunde wie verkürzte Extremitäten noch nachträglich erheben zu können.
Als viertes können besondere Befunde wie Finger- und Fußfehlbildungen und -stellungen fotographisch festgehalten werden.

5.)Entwicklungsbogen
Neben den durch die genannten Körpervermessungen in Bezug zum Alter feststellbaren Wachstumsretardierungen sollte auch die psychomotorische Entwicklung möglichst genau festgehalten werden.Auch dies könnte über einen systematisierten Untersuchungskatalog in Kombination mit geeigneten Testverfahren geschehen, so daß der Grad der jeweiligen Retardierung (z.B.Entwicklung von Sitzen,Krabbeln,Stehen,Laufen,Sauberkeit,Sprache,sozialer Anpassungsfähigkeit) bei verschiedenen Patienten vergleichbar

wird.Weiter wären Angaben über bestimmte Körperfunktionen bzw. ihre Störungen wichtig (z.B.Reflexstatus,auffällige Schreie und deren Qualität,Strabismus,Nystagmus,Visusveränderungen,EEG usw.).

6.)Besondere Untersuchungen

Soweit die technischen Voraussetzungen gegeben sind,wären bei den betroffenen Patienten auch spezielle Untersuchungen wünschenswert,z.B. bezüglich des Immunsystems (Thymusgröße,B-,T-Lymphozyten,Immunglobuline usw.),des Knochenalters verglichen mit dem chronologischen,Erhebung der Dermatoglyphen,Messung der Aktivität bestimmter Enzyme zur Bestätigung bekannter Genloci auf Chromosom 14 als auch zur Entdeckung neuer Genloci oder Enzymdefekte,Abklärung von Organfehlbildungen usw.

7.)Syndromkatalog

Kann die unter Punkt 1.) genannte umfassende Befunderhebung nicht durchgeführt werden,so wäre es als Minimallösung hilfreich,wenn Patienten mit cytogenetisch gesicherter Diagnose einer Trisomie 14 wenigstens entsprechend dem in dieser Arbeit aufgestellten Syndromkatalog dahingehend untersucht würden,ob die genannten Dysmorphiezeichen vorhanden oder nicht vorhanden sind,um so die Erkenntnisse über das Bild der Trisomie 14 zu erweitern.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Anhand der Literatur und eines eigenen Falles wird das Syndrom der Trisomie 14 definiert.In der Kasuistik wird ein multipel fehlgebildetes weibliches Neugeborenes vorgestellt,welches den zweiten bisher bekannt gewordenen Fall einer freien vollständigen Trisomie 14 nach der Erstbeschreibung durch MURKEN et al. 1970 darstellt.Die komplette Trisomie 14 ist also verglichen mit den Trisomien 21,18 und 13 bei Lebendgeborenen äußerst selten,während sie bei Spontanaborten zu etwa 2,5% gefunden wird. Insgesamt wurden in der Literatur im letzten Jahrzehnt 43 Fälle von kompletter,partieller und Mosaik-Trisomie 14 genannt, deren cytogenetische und klinische Informationen in dieser Arbeit ausgewertet wurden.Den weitaus größten Anteil stellen die Patienten mit partiellen Trisomien 14q proximal dar,welche fast immer aus einer 3:1 Disjunktion einer meist mütterlichen balancierten Translokation resultieren und verschieden große Segmente des proximalen Langarms sowie den ganzen kurzen Arm des Chromosoms 14 umfassen.

Der weitgehend übereinstimmende Phänotyp erlaubt die Definition des craniofacialen Syndroms der Trisomie 14.Es handelt sich hierbei um die folgenden Merkmale: Quadratisch geformtes Gesicht mit hoher,breiter,vorgewölbter Stirn und dicken Wangen,schmale Lidspalten,oft antimongoloide Achsenstellung sowie Hypertelorismus,kurze Nase mit breiter,flacher bzw. eingesunkener Nasenwurzel und breiter Nasenspitze mit lateral gerichteten,weiten Nasenflügeln sowie leicht nach oben gerichtetem Nasenboden,vorgewölbte,oft lange Integumentaloberlippe,schmale,oft bogenförmig verlaufende Schleimhautoberlippe,evertierte Schleimhautunterlippe,mandibuläre Mikroretrognathie,tiefsitzende,kleine,wenig geformte,manchmal abstehende Ohrmuscheln,kurzer Hals mit überschüssigen Hautfalten. Da die craniofacialen Dysmorphiezeichen schon bei Patienten mit einem nur kurzen trisomen proximalen Segment auftreten,wird das syndromspezifische Segment der Trisomie 14 in der centromernahen Langarmregion (14q12→q13) vermutet.

Das klinische Erscheinungsbild der wenigen Fälle mit verschieden großen trisomen distalen Segmenten variiert,so daß ein weiteres Syndrom nicht definiert werden kann.Da zwei Patienten mit distaler Trisomie 14 in ihrem Phänotyp weitgehend mit dem der vollen und proximalen Trisomie 14 übereinstimmen,kann ein weiteres syndromspezifisches Segment in den Banden 14q23→q24 nicht ausgeschlossen werden. Extremitätenverkürzungen,vor allem der Arme,scheinen aufzutreten,wenn das Segment 14q23→q24 trisom vorliegt.
Die Lebenserwartung der betroffenen Kinder hängt eng mit dem Vorhandensein von Organfehlbildungen zusammen,die wiederum in der Regel nur bei Trisomie größerer Segmente,die die Banden 14q22→q24 beinhalten,gefunden werden.
Die ältesten noch lebenden Patienten sind 16 bzw. 18 Jahre alt und körperlich und geistig retardiert.
Die Variabilität des Phänotyps,die mangelnde Konstanz bestimmter Merkmale und der diagnostische Wert der Syndrombeschreibung werden diskutiert.
Weiter werden in dieser Arbeit der derzeitige Wissensstand über das Chromosom 14,seine Morphologie,die vier bekannten Genloci,seine Brüchigkeit sowie andere cytogenetische Erkenntnisse dargestellt.
Schließlich werden aus den bei der Bearbeitung dieses Themas gewonnenen Erkenntnissen Empfehlungen für zukünftige Untersuchungen formuliert.

8. LITERATURVERZEICHNIS

8.1. Fallverzeichnis (Referenzenliste)

1. Allderdice PW,Miller OJ and DA,Breg WR,Gendel E,Zelson C (1971) Familial translocation involving chromosomes 6,14 and 20,identified by quinacrine fluorescence.Hum Genet13: 205-209
2. Bridgman G,Butler LJ (1980) A child trisomic for the distal part of chromosome 14q.Archives of Disease in Childhood 55:474-477
3. Coco R,Penchaszadeh VB (1977) Partial trisomy 14q and familial translocation t(2;14)(q12;q13).Ann Genet 20(1): 41-44
4. Cottrall K,Magrath I,Bootes JAH,Prouten V,Brooker C,Stewart A,Richards BW (1981) A case of proximal 14 trisomy with pathological findings.J ment Defic Res 25,1-6
5. Dallapiccola B,Magnani M,Dachà M,Giorgi PL (1979) Confirmation of regional assignment of nucleoside phosphorylase to band 14q13 by gene-dosage studies.Hum Genet 50:341-343
6. Fawcett WA,Mc Cord WK,Francke U (1975) Trisomy 14q-.Birth Defects 11(5):223-228
7. Fryns JP,Cassiman JJ,Van den Berghe H (1974) Tertiary partial 14 trisomy 47,XX,+14q-.Hum Genet 24(1):71-77
8. Fryns JP,van Eygen M,Tanghe W,van den Berghe H (1977) Partial trisomy 14q due to familial t(14q-;11q+)translocation.Hum Genet 37(1):105-110
9. Georgmaneanu M and C,Walter-Rosianu A,Papuc M (1981) Trisomie 14q distale associée à l`agénésie du corps calleux et au tronc artériel commun,due à la translocation maternelle t(5;14)(q13;q23q32).Ann Génét 24(3):176-178
10. Johnson VP,Aceto T,Jr,Likness C (1979) Trisomy 14 Mosaicism:Case Report and Review.American Journal of Medical Genetics 3:331-339
11. Laurent C,Dutrillaux B,Biemont MC,Genoud J,Bethenod M (1973) Translocation t(14q-;21q+)chez le père - trisomie 14 et monosomie 21 partielles chez la fille.Ann Genet 16 (4):281-284
12. Lo Curto F,Maraschio P,Milanesi P,Severi F,Ugazio AC,Zuffardi O (1976) The syndrome of partial trisomy 14.Europ J Pediat 123:237-241
13. Martin AO,Ford MM,Khalil NT,Turk KB,Macintyre MN (1977) 46,XX/47,XX,+14 mosaicism in a liveborn infant.J Med Genet 14(3):214-218
14. Miller JQ,Willson K,Wyandt H,Jaramillo MA,Mc Connell TS (1979) Familial partial 14 trisomy.J Med Genet 16:60-65
15. Muldal S,Enoch BA,Ahmed A,Harris R (1973) Partial trisomy 14q- and pseudoxanthoma elasticum.Clin Genet 4:480-489

16. Murken JD,Bauchinger M,Palitzsch D,Pfeifer H,Suschke J, Haendle H (1970) Trisomie D$_2$ bei einem 2 1/2jährigen Mädchen(47,XX,+14).Humangenetik 10:254-268

17. Opitz J,Pallister PD (1973) An (X;14)translocation,unbalanced,47 chromosomes.Repository identification No.GM-74. Cell Genet 12:291-292

18. Pajares IL,Delicado A,Cobos PV,Lledo G,Peralta A (1979) Partial trisomy 14q.Hum Genet 46:243-247

19. Pena SD,Ray M,McAlpine PJ,Ducasse C,Briggs J,Hamerton JL (1976) Tertiary trisomy 14:is there a syndrome?Birth Defects 12(5):113-118

20. Peterson RM,Paulson SD,Wilson MG,Towner JW (1970) Trisomy G without Downs syndrome.Western Pediatrics Clin Res 18:207

21. Pfeiffer RA,Büttinghaus K,Struck H (1973) Partial trisomy 14 following a balanced reciprocal translocation t(14q-;21q+).Hum Genet 20:187-189

22. Pfeiffer RA,Kessel E (1978) Balanced and unbalanced pericentric inversion of a chromosome 14.Hum Genet 43,103-106

23. Raoul O,Rethoré MO,Dutrillaux B,Michon L,Lejeune J (1975) Trisomie 14q partielle.I.-Trisomie 14q partielle par translocation maternelle t(10;14)(p15.2;q22).Ann Genet 18(1):35-39

24. Ray M,Hunter AGW,Sachdeva RK,Christie N (1979) Partial trisomy 14 with a 46,XY,-13,+der(14),t(13;14)(q12;q22)mat karytype.Ann Genet 22(1):47-49

25. Reiss JA,Wyandt HE,Magenis RE,Lovrien EW,Hecht F (1972) Mosaicism with translocation:autoradiographic and fluorescent studies of an inherited reciprocal translocation t(2q+;14q-).J Med Genet 9:280-286

26. Rethoré MO,Couturier J,Carpentier S,Ferrand J,Lejeune J (1975) Trisomie 14 en mosaique chez une enfant multimalformée.Ann Genet 18(1):71-74

27. Short EM,Solitare GB,Breg WR (1972) A case of partial 14 trisomy 47,XY,+14q- and translocation t(9p+;14q-) in mother and brother.J Med Genet 9:367-373

28. Simpson J,Zellweger H (1977) Partial trisomy 14q- and parental translocation of no.14 chromosome.Report of a case and review of the literature.J Med Genet 14(2):124-127

29. Smith A,den Dulk G,Elliott G (1980) A severely retarded 18-year-old boy with tertiary partial trisomy 14. Cytogen Unit,Oliv. Latham Laboratory,NSW 2113 Australia:230-232

30. Soudek D,Hunter P,C`Shaughnessy S,Simpson NE,Soude V (1978) Familial translocation t(8;14) with a case of tertiary trisomy,+14q-.Birth Defects 14(6C):309-315

31. Surana RB,Conen PE,Braudo M,Keith JD (1974) Familial tertiary trisomy with t(14q-;1 plus?).Birth Defects 10(8): 53-65

32. Trunca C,Opitz JM (1977) Pericentric inversion of chromosome 14 and the risk of partial duplication of 14q(14q31→14qter).American Journal of Medical Genetics 1:217-228

33. Turleau C,de Grouchy J,Bocquentin F,Roubin M,Chavin-ColinF (1975) Trisomie 14q partielle.II.-Trisomie 14q partielle par translocation maternelle t(12;14)(q24.4;q21).Ann Genet 18(1):41-44

34. Turleau C,de Grouchy J,Cornu A,Turquet M,Millet G (1980) Trisomie 14 en mosaique par isochromosome dicentrique.Ann Genet 23(4):238-240

35. Wahlström J (1974) A prenatally discovered unbalanced translocation t(14;22)(q22or23;q13).Hereditas 78:251-254

36. Yeatman GW,Riccardi VM (1976) Partial trisomy of chromosome 14:(+14q-).Birth Defects 12(5):119-124

37. Young SR,Donovan DM,Greer HA,Burch K,Potter DC (1976) Tertiary trisomy,47,XX,+14q-,resulting from maternal balanced translocation,46,XX,t(14;16)(q11;q24).Hum Genet 33(3): 331-334

8.2.Weitere Literatur zum Thema

38. ADDAE-MENSAH EG — Die D-Trisomie der Chromosomen des Menschen.Untersuchung zur Differentialdiagnose der Trisomie D_1 und D_2. Inaugural-Dissertation LMU München 1975:1-70.

39. BALICEK P und ZIZKA J — Intercalar Satellites of Human acrocentric Chromosomes as a Cytological Manifestation of Polymorphism in GC-rich Material?Humangenetik 54: 343-347.1980

40. BAUCHINGER M — Ein Fall mit balancierter (14p+;15p-) Translokation.Humangenetik 8: 312-320.1970

41. BERGSMA D — Phenotypic aspects of chromosomal aberrations.Birth Defects 1973

42. BOUE A und J — Chromosome abnormalities and abortion. Basic Life Sciences 4(A):317-339.1974

43. BREG WR — Identification of translocation chromosomes by quinacrine fluorescence. Amer J Dis Child 123:561-564.Jun 1972

44. BUCHER W — Partiab trisomy of chromosome 15.Lancet:1250.2 Jun 1973

45. BUCKTON K und JACOBS P — The distribution of break points in human reciprocal translocations.Chromosomes today 4:247-251.1972

46. CHERN CJ,TAN P, PARK H — Chromosomal mapping of human creatine kinase(brain Type)using human-rodent somatic cell hybrids.Cytogenet Cell Genet 27:232-237.1980

47. COHEN MM — The chromosomal constitution of 165 human translocations involving D group chromosomes identified by autoradiography.Ann Génét 14(2):87-96.1971

48. COHEN MM,ROSENMANN A, DAGAN J,LEGUM C — Partial trisomy D:a diagnostic and cytogenetic dilemma.J Med Genet 13(6): 535-538.Dec 1976

49. CONNELL Mc HD und CARR DH — Recent advances in the cytogenetic study of human spontaneous abortions. Obstet Gyn 45(5):547-552.May 1975

50. DANIEL A und LAM-PO-TANG RRLC — Structure and inheritance of some heterozygous Robertsonian translocations in man.J Med Genet 13:381-388.1976

51. DENNEY RM und CRAIG IW — Assignment of a gene for tryptophanyl-transfer ribonucleic acid synthetase to human chromosome 14.Birth Defects 12(7):127-128.1976

52. FANCONI G (Hrsg.) — Lehrbuch der Pädiatrie.Schwabe 1972: 1-43.

53. FERGUSON-SMITH MA — Human autosomal polymorphism and the non-random involvement of chromosomes in translocations.Chromosomes today 4: 235-245.1972

54. FORD EHR — Human chromosomes.Academic Press 1973: 20-52.80-90.152-180.226-265.

55. FRANCKE U,BUSBY N, SHAW D,HANSEN S, BROWN MG — Intrachromosomal gene mapping in man: assignment of nucleoside phosphorylase to region 14cen→14q21 by interspecific hybridization of cells with a t(X;14)(p22;q21)translocation.Somatic Cell Genetics 2(1):27-40.1976

56. FRANCKE U — Assignment of the nucleoside phosphorylase(NP)gene locus to region 14pter leads to 14q21.Cytogenet Cell Genet 16(1-5):135-137.1976

57. FRANCKE U,DENNEY RM, RUDDLE FH — Intrachromosomal gene mapping in man: the gene for tryptophanyl-t RNA synthetase maps in region q21 leads to qter of chromosome 14.Somatic Cell Genet 3(4):381-389.Jul 1977

58. FRECKER M,DALLAIRE L, YOUNG SR,CHEN GCC, SIMPSON NE — Confirmation of Regional Assignment of Nucleoside Phosphorylase(NP) on Chromosome 14 by Gene Dosage studies.Humangenetik 45:167-173.1978

59. FUHRMANN W (Hrsg.) — Genetische Familienberatung.Springer 1975:52-59.69-74.

60. GAERTNER W — Dysmorphiezeichen als Indikation zur Chromosomenanalyse.Dissertation LMU München 1980:1-149.

61. GEYER C — Trisomie 9p.Dissertation LMU München 1980:1-13.94-95.

62. FUJITA H — Possible complex translocation t(9;14;13)(q12;p1?;q31) in mother of a child with 9p-trisomy syndrome.Humangenetik 25:83-92.1974

63. GEORGE DL und FRANCKE U — Gene dose effect:regional mapping of human nucleoside phosphorylase on chromosome 14.Science 194(4267):851-852. 19 Nov 1976

64. GIBLETT ER,AMMANN AJ, WARA DW,SANDMAN R, DIAMOND LK — Nucleoside-phosphorylase deficiency in a child with severely defective T-cell immunity and normal B-cell immunity. Lancet:1010-1013.3 May 1975

65. GIGLIANI F, DE CAPOA A, ROCCHI A — A marker chromosome number 14 with double satellite observed in two generations:an unbalanced chromosome constitution associated with normal phenotype. Humangenetik 15:191-195.1972

66. GOODMAN RM und GORLIN RJ — Atlas of the face in genetic disorders. Mosby Company 1977:436-439.

67. HARNACK von (Hrsg.) — Kinderheilkunde.Springer 1974:1-34.39. 50.114-115.150-152.

68. HECHT F,Mc CAW BK, PEAKMAN D,ROBINSON — Non-random occurence of t(7;14).Nature Vol 255:243-244.15 May 1975

69. JUNIEN C,KAPLAN JC, RAOUL O,RETHORE MO, TURLEAU C, de GROUCHY J — Effet de dosage sesquialtère de la nucleoside phosphorylase érythrocytaire et leucocytaire dans deux cas de trisomie partielle 14q.Ann Génét 1980,23(2): 86-88.

70. KAJII T,OHAMA K, FERRIER A — Trisomy 14 in spontaneous abortus.Humangenetik 15:265-267.1972

71. KAJII T,OHAMA K, NIIKAWA N,FERRIER A, AVIRACHAN S — Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion.Am J Hum Genet 25:539-547.1973

72. KAJII T,NIIKAWA N, TAKAHARA H,OHAMA K, SUGANDHI A — Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses.Humangenetik 55:87-98.1980

73. KELLER (Hrsg.) WISCOTT — Lehrbuch der Kinderheilkunde.Thieme 1977:5.1.-5.14;6.1.-6.6.

74. KÜHN A — Allgemeine Zoologie.Thieme 1972:276-304. 325-332.341-347.

75. KULIEV AM,KUKHARENKO VI,GRINBERG KN, TERSKIKH VV,TAMARKINA AD,BOGOMAZOV, REDKIN PS,VASILEYSKY SS — Investigation of a cell strain with trisomy 14 from a spontaneously aborted human fetus.Humangenetik 21:1-12. 22 Jan 1974

76. LANGMAN J — Medizinische Embryologie.Thieme 1974: 1-18.66.80-90.108-117.133.153-155.171-175.199-205.211-216.236-237.246-247.254-256.260-265.280-284.311-316.328-330.346-352.

77. LEINBERGER L — Dysmorphiezeichen als Indikation zur Chromosomenanalyse.Dissertation LMU München 1980:1-29.37-40.

78. LENZ W — Medizinische Genetik.Thieme 1976:1-21.33-45.219.327.

79. LEWANDOWSKI RC und YUNIS JJ — New chromosomal syndromes.Am J Dis Child 129:515-529.Apr 1975

80. LEWIN B — Gene expression 2 .Wiley 1975:1-12.18-37.76-81.90-102.129-130.144-152.203-210.387-391.406-416.

81. LUCAS M,WALLACE I, HIRSCHHORN K — Recurrent abortions and chromosome abnormalities.J Obstet Gyn 79:1119-1127. Dec 1972

82. MAGENIS RE,OVERTON, WYANDT H,BERGSTROM, HECHT F,LOVRIEN E — Exclusion gene mapping utilizing patients with chromosome imbalance:the Human Leucocyte-Antigen as a prototype.Humangenetik 27:91-109.1975

83. MARTIUS G (Hrsg.) — Lehrbuch der Geburtshilfe.Thieme 1977: 105-107.118-160.213-225.406-420.

84. MICIC MD,NIKOLIS JG, MICIC SR — 13/14 Translocation in a Man with Reproductive Failure.Humangenetik 55: 137-139.1980

85. MIKKELSEN M — Non-random involvement of acrocentric chromosomes in human Robertsonian translocations.Chromosomes today 4: 253-258.1972

86. MURKEN JD — Genetische Familienberatung und pränatale Genetik.Lehmanns 1972:7-13.44-56.61-63.

87. MURKEN JD — Die Chromosomen des Menschen.Fritsch 1973:1-130.136-138.141-156.

88. MURKEN JD (Hrsg.) und CLEVE H — Humangenetik.Enke 1979:13-23.39-46.

89. NAGL W — Chromosomen.Goldmann 1972:1-32.142-170.180-184.199-203.205-209.

90. NELSON (Hrsg.) — Textbook of Pediatrics.Saunders 1975: 130-136.289.296-317.

91. NEUHÄUSER G — Mißbildungs-Retardierungs-Syndrome;Definition und Einteilung.Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie 3(3): 265-299.1975

92. NIGON V — Vererbung.Fischer 1976:83-89.137-149.167-188.

93. OVERSOHL K — Chromosomenaberrationen in der klinischen Praxis.Inaugural-Dissertation LMU München 1974:40.53.71.

94. ROST I — Partielle Trisomie 21q und DOWN-Syndrom. Inaugural-Dissertation LMU München 1980: 1-18.44-52.128.

95. SCHINZEL A — Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde.Springer 1976 Band 38: Autosomal chromosome aberrations. 37-46.49-51.70-74.

96. SCHMIDT- (Hrsg.) MATTHIESEN H — Gynäkologie und Geburtshilfe.Schattauer 1975:338-339.

97. SIEGENTHALER W (Hrsg.) — Klinische Pathophysiologie.Thieme 1973: 6-8.16-24.

98. STARCK D — Embryologie.Thieme 1975:51-59.157-162.

99. STENE J und STENGEL-RUTKOWSKI S — Genetic risks for familial reciprocal translocations with special emphasis on those leading to 9p,10p and 12p trisomies.Ann Hum Genet 46:41-74.1982

100. STENGEL-RUTKOWSKI S — Trisomy 10p.New Chromosomal dysmorphic syndromes.Kinderpoliklinik der Universität München.21 Febr 1977

101. TANTRAVAHI U,BREG, WERTELECKI,ERLANGER BF,MILLER OJ — Evidence for Methylation of Inactive Human rRNA Genes in Amplified Regions. Humangenetik 56:315-320.1981

102. THERKELSEN AJ,HJORT, MYHRE JO,JONASSON, LAURITSEN,LINDSTEN — Les accidents chromosomiques de la reproduction.Colloque de l'INSERM,Centre International de l'Enfance:81.1973

103. WAHLSTRÖM J — Three cases of minor chromosomal aberrations discovered by prenatal chromosome determination.Humangenetik 27: 223-225.1975

104. WEIL D,van CONG N, GROSS MS,FOUBERT C, FREZAL J — Localisation du gène de la créatine kinase BB sur le chromosome 14 par l'analyse des hybrides homme-rongeur.Ann Genet 23(3):150-154.1980

105. WENDT GG — Humangenetik und genetische Beratung. Urban&Schwarzenberg 1974:284-292.308-323.344-356.

106. WENDT GG — Erbkrankheiten:Risiko und Verhütung. Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1975:47-57.

107. WIRTZ A,STENGEL-RUTKOWSKI S,STENE, FRANKENBERGER, KRAUSS,ALBERT, GÖTZ-SOTHMANN, MURKEN J — Pränatale Diagnostik bei Eltern mit einer balancierten chromosomalen Strukturaberration.Geburtshilfe und Frauenheilkunde 40(7):575-592.1980

108. WITKOWSKI R	Genetik erblicher Syndrome und Mißbildungen.Fischer 1976:14-33.574-575. 764-767.
109. YUNIS JJ und SANCHEZ O	The G-banded prophase chromosomes of man. Humangenetik 27:167-172.1975
110. YUNIS JJ	Mid-Prophase Human Chromosomes.The Attainment of 2000 Bands.Humangenetik 56: 293-298.1981

==========

Verzeichnis der (gerasterten) Fotos und Bildtafeln

	Seite
Ganzkörperansicht der Proposita (von vorn)	37
Ganzkörperansicht der Proposita (seitlich)	38
Karyogramm der Proposita	40
Bildtafel 1:Das Gesicht bei kompletter Trisomie 14	63
Bildtafel 2:Das Gesicht bei proximaler Trisomie 14	1o8
Bildtafel 3:Das Gesicht bei distaler Trisomie 14	127

==========

Meine akademischen Lehrer an der Ludwig-Maximilians-Universität München waren die Herren Professoren:

GOERKE (Geschichte der Medizin);FRICK (Anatomie);BACHMANN (Cytologie und Histologie,Entwicklungsgeschichte);PETERS (Medizinische Psychologie);KRAMER (Physiologie);SCHOLZ,BÜCHER,ZACHAU (Physiologische Chemie);EDER (Pathologie);EYER (Mikrobiologie,Hygiene); SPANN (Rechtsmedizin);FRUHMANN (Arbeitsmedizin);ÜBERLA (Biomathematik);LISSNER,FREY (Röntgen,Radiologie);KIESE,DAUNDERER (Pharmakologie,Toxikologie);BORCHERS,BUCHBORN,FORELL,RUDOLPH,HENSELMANN, DIETERLE,SCRIBA (Innere Medizin);HEBERER,HUECK (Chirurgie);BRANDLMEIER,PILLAU (Allgemeinmedizin);SPIESS,BETKE (Pädiatrie);MURKEN (Genetik und Pädiatrie);ELHARDT (Psychosomatik);HIPPIUS (Psychiatrie);MARGHESCU,BRAUN-FALCO (Dermatologie,Immunologie,Allergologie);ZANDER (Gynäkologie);LAHODA,SCHRADER (Neurologie);NAUMANN (Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde);WITT,GÖB (Orthopädie);SCHMIEDT (Urologie);GRASSER (Zahn-,Kiefer-Heilkunde);LUND (Augenheilkunde); DOENICKE (Anästhesie);LANG (Tropenmedizin);BEDACHT,BAUER (Notfallmedizin).

Mein Dank gilt

Herrn Professor J MURKEN,Leiter der Abteilung für pädiatrische Genetik und pränatale Diagnostik der Kinderpoliklinik,für die Überlassung des Themas,die abschließende Besprechung und für die Übernahme des Referates

Herrn Professor H SPIESS,Direktor der Kinderpoliklinik der Universität München,für die Übernahme des Koreferats

Frau Privat-Dozentin S STENGEL-RUTKOWSKI von der Genetischen Beratungsstelle der Kinderpoliklinik für Anregung und Leitung dieser Arbeit

Herrn Professor J STENE,Institut für Statistik der Universität Kopenhagen,für die Durchführung der Stammbaumanalysen und Abschätzung der Wiederholungsrisiken

Herrn Dr.K SCHNEIDER vom Dr.von Haunerschen Kinderspital für die Überlassung von Unterlagen über die klinische Untersuchung

Herrn Professor M EDER,Leiter des pathologischen Instituts der Universität München,für die Überlassung der Sektionsprotokolle

den Mitarbeiterinnen des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik für die Erstellung der Karyogramme

Frau LEHMANN,Sekretärin des Chromosomenlabors der Kinderpoliklinik,für ihre Mithilfe bei der Beschaffung von Publikationen

Weiter gilt mein Dank

meinen Eltern und meiner Frau für ihre herzliche Anteilnahme und stete Ermutigung

meinen drei Kindern Hanna,Kathrin und Sebastian, die so oft an freien Tagen auf ihren Papa verzichten mußten

meiner verehrten 87jährigen Großmutter für die finanzielle Unterstützung des Drucks

den Familien Bach in Pfaffenhofen/Ilm und Linke in Schliersee sowie dem Ehepaar Pfeiffer in Eben/Fischbachau für die freundliche Zurverfügungstellung von Arbeitsräumen

Voten der Bibel zum Thema

Also kam es nun,wie es durch eines einzigen Übertretung für alle Menschen zur Verurteilung kam,so auch durch eines einzigen gerechte Tat für alle Menschen zur Gerechtsprechung,die Leben gibt.
(Römerbrief 5,18)

Das Gute nehmen wir an von Gott,und das Böse sollten wir nicht annehmen? (Hiob 2,10)

O Mensch,jawohl,wer bist du,daß du mit Gott rechten willst?Wird etwa das Gebilde zum Bildner sagen: Warum hast du mich so gemacht?
(Römerbrief 9,20)

Und Jesus zog umher durch alle Städte und Dörfer, lehrte in ihren Synagogen,predigte die Frohe Botschaft vom Reich und heilte jede Krankheit und jedes Gebrechen.Als er aber die Volksmenge sah, fühlte er Erbarmen mit ihnen;denn sie waren abgequält und erschöpft wie Schafe,die keinen Hirten haben. (Matthäus 9,35+36)

Und er wird alle Tränen abwischen von ihren Augen, und der Tod wird nicht mehr sein,und kein Leid noch Geschrei noch Schmerz wird mehr sein;denn das Erste ist vergangen.Und der auf dem Throne saß,sprach: Siehe,ich mache alles neu. (Offenbarung 21,4+5)

L E B E N S L A U F

Ich,Volker J u d s,Sohn des Regierungsoberamtsrats Rudolf Juds und seiner Ehefrau Heide Juds,geborene Bluemcke,beide gebürtige Pommern,wurde am 20.11.1952 in Naila/Oberfranken geboren.Ich habe noch drei jüngere Geschwister,die sich alle dem Lehrfach verschrieben haben.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Volksschule,zunächst St.Georgen in Bayreuth,und nach dem Umzug nach München 1960 die Schwindschule in Schwabing.1963 bis 1972 ging ich bis zum Abitur ins Rupprecht-Gymnasium.

1972 bis 1978 studierte ich 12 Semester Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München,wobei ich einen Teil des Praktischen Jahres an der Kinderpoliklinik ausgebildet wurde, und erhielt nach bestandenem 3.medizinischem Staatsexamen am 13.11.1978 die Approbation als Arzt.

Danach leistete ich meinen 15-monatigen Wehrdienst als Stabsarzt und Vertreter des Fliegerarztes bei der Luftwaffe in Lagerlechfeld ab.Im Rahmen meiner Weiterbildung zum Arzt für Allgemeinmedizin war ich vom Mai 1980 bis zum November 1981 als Assistenzarzt für Chirurgie(12Monate) und Anästhesie (7 Monate) im Parkhospital in München tätig.Nach der kassenärztlichen Vorbereitungszeit begann ich im Juni 1982 den internistischen Weiterbildungsabschnitt an der Krankenanstalt Dr.May in Kreuth/Tegernsee.

Als überzeugter Christ arbeitete ich ehrenamtlich von 1975 bis 1981 als Gruppenleiter in der christlichen Jugendarbeit des CVJM München mit;seit dem Umzug in die Kreisstadt Miesbach/Oberbayern im November 1981 engagiere ich mich in der dortigen evangelischen Kirchgemeinde.

Seit dem 12.10.1979 bin ich glücklich mit der vormaligen Erzieherin Uta Juds,geborene Lüscher,verheiratet.Wir haben drei Kinder Hanna,Kathrin und Sebastian.